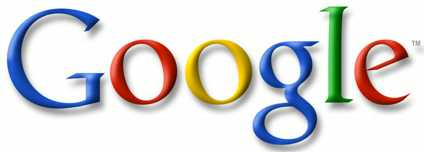


This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

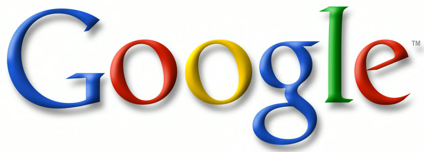
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at http://books.google.com/



Informazioni su questo libro

Si tratta della copia digitale di un libro che per generazioni è stato conservata negli scaffali di una biblioteca prima di essere digitalizzato da Google nell'ambito del progetto volto a rendere disponibili online i libri di tutto il mondo.

Ha sopravvissuto abbastanza per non essere più protetto dai diritti di copyright e diventare di pubblico dominio. Un libro di pubblico dominio è un libro che non è mai stato protetto dal copyright o i cui termini legali di copyright sono scaduti. La classificazione di un libro come di pubblico dominio può variare da paese a paese. I libri di pubblico dominio sono l'anello di congiunzione con il passato, rappresentano un patrimonio storico, culturale e di conoscenza spesso difficile da scoprire.

Commenti, note e altre annotazioni a margine presenti nel volume originale compariranno in questo file, come testimonianza del lungo viaggio percorso dal libro, dall'editore originale alla biblioteca, per giungere fino a te.

Linee guide per l'utilizzo

Google è orgoglioso di essere il partner delle biblioteche per digitalizzare i materiali di pubblico dominio e renderli universalmente disponibili. I libri di pubblico dominio appartengono al pubblico e noi ne siamo solamente i custodi. Tuttavia questo lavoro è oneroso, pertanto, per poter continuare ad offrire questo servizio abbiamo preso alcune iniziative per impedire l'utilizzo illecito da parte di soggetti commerciali, compresa l'imposizione di restrizioni sull'invio di query automatizzate.

Inoltre ti chiediamo di:

+ *Non fare un uso commerciale di questi file* Abbiamo concepito Google Ricerca Libri per l'uso da parte dei singoli utenti privati e ti chiediamo di utilizzare questi file per uso personale e non a fini commerciali.
+ *Non inviare query automatizzate* Non inviare a Google query automatizzate di alcun tipo. Se stai effettuando delle ricerche nel campo della traduzione automatica, del riconoscimento ottico dei caratteri (OCR) o in altri campi dove necessiti di utilizzare grandi quantità di testo, ti invitiamo a contattarci. Incoraggiamo l'uso dei materiali di pubblico dominio per questi scopi e potremmo esserti di aiuto.
+ *Conserva la filigrana* La "filigrana" (watermark) di Google che compare in ciascun file è essenziale per informare gli utenti su questo progetto e aiutarli a trovare materiali aggiuntivi tramite Google Ricerca Libri. Non rimuoverla.
+ *Fanne un uso legale* Indipendentemente dall'utilizzo che ne farai, ricordati che è tua responsabilità accertati di farne un uso legale. Non dare per scontato che, poiché un libro è di pubblico dominio per gli utenti degli Stati Uniti, sia di pubblico dominio anche per gli utenti di altri paesi. I criteri che stabiliscono se un libro è protetto da copyright variano da Paese a Paese e non possiamo offrire indicazioni se un determinato uso del libro è consentito. Non dare per scontato che poiché un libro compare in Google Ricerca Libri ciò significhi che può essere utilizzato in qualsiasi modo e in qualsiasi Paese del mondo. Le sanzioni per le violazioni del copyright possono essere molto severe.

Informazioni su Google Ricerca Libri

La missione di Google è organizzare le informazioni a livello mondiale e renderle universalmente accessibili e fruibili. Google Ricerca Libri aiuta i lettori a scoprire i libri di tutto il mondo e consente ad autori ed editori di raggiungere un pubblico più ampio. Puoi effettuare una ricerca sul Web nell'intero testo di questo libro da `http://books.google.com`

BOSTON

MEDICAL LIBRARY

8 THE FENWAY

ARCHIVIO

PER LE

SCIENZE MEDICHE

FONDATO DA

GIULIO BIZZOZERO

PUBBLICATO DA

C. BOZZOLO (Torino) — P. FOÀ (Torino) — C. GOLGI (Pavia)
L. GRIFFINI (Genova) — N. MANFREDI (Pisa)
E. MARCHIAFAVA (Roma) — A. MOSSO (Torino) — L. PAGLIANI (Torino)
E. PERRONCITO (Torino)
E. SERTOLI (Milano) — G. TIZZONI (Bologna)

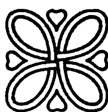
E DIRETTO DA

B. MORPURGO
Professore di Patologia generale

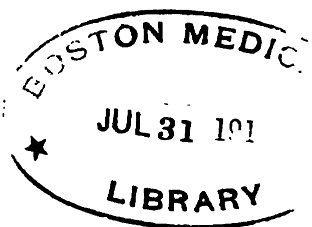
R. FUSARI
Professore di Anatomia umana normale

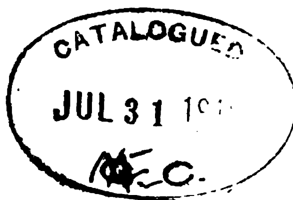
nell'Università di Torino

VOLUME XXX
Con 22 tavole



TORINO
CARLO CLAUSEN (HANS RINCK Succ.)
Libraio delle LL. MM. il Re e la Regina
1906.





PROPRIETÀ LETTERARIA

Ciriè, 1906 — Tipografia G. CAPELLA, Via Garibaldi, n. 1.

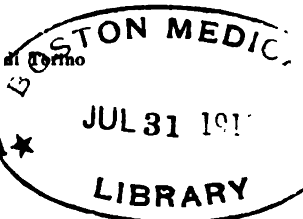
INDICE

delle materie contenute nel presente volume

MEMORIE ORIGINALI.

Istituto di Anatomia patologica di Torino

Prof. PIO FOÀ



Dell'azione di alcuni sieri citotossici sugli organi ematopoetici

Ricerche sperimentali (1)

Tav. I.

Colla scoperta dei sieri citotossici la letteratura contemporanea si è arricchita di lavori, i quali tendevano a dimostrare la possibilità di ottenere dei sieri specifici per ciascun elemento parenchimatoso, o per ciascun organo o persino per ciascuna parte differenziata di un determinato organo (sostanza corticale e sostanza midollare delle capsule surrenali). Le prime ricerche furono, come è noto, eseguite sugli elementi colorati e sugli elementi incolori del sangue parte, *in vitro*, parte sugli animali: esse condussero alla dimostrazione della possibilità di ottenere dei sieri tossici per gli elementi adoperati nell'esperimento, e capaci, se adoperati in piccola dose, di eccitarne la formazione. Alcuni autori hanno anche ricercato quali effetti producessero i sieri tossici per gli elementi del sangue sugli organi ematopoetici, però la letteratura dell'argomento in quanto riguarda gli elementi incolori del sangue non è tanto ricca quanto lo è divenuta, invece, quella che riguarda sopratutto il vasto campo della emolisi. Accenniamo qui brevemente alle principali pubblicazioni che interessano più da vicino il nostro argomento:

(1) Vedi Memorie dell'Accademia delle Scienze di Torino, Anno 1905-1906.

Nel 1898 il dott. C. Zenoni comunicava al Congresso di Medicina Interna e pubblicava sulla « Gazzetta di Torino », N. 41, una breve Nota sulle alterazioni nelle ghiandole linfatiche dovute ad alcuni sieri eterogenei. Trovò che i detti sieri colpiscono le ghiandole linfatiche inducendovi un'acuta iperplasia. Dello stesso autore è anche una Nota pubblicata all'Accademia di Medicina di Torino il 14 luglio 1899: *Di una nuova forma di anemia sperimentale da sieri tossici*. Egli produsse una forma di anemia grave con particolari lesioni di varî organi, e specialmente del midollo delle ossa, analoghe, secondo l'autore, a quelle che si hanno nell'anemia perniciosa progressiva.

Nel 1899 Metschnikoff pubblicava sugli « Annali di Pasteur » T. 13, un lavoro sui sieri leucotossici, ed osservava che i sieri ottenuti col midollo di coniglio nelle cavie erano molto emolitici, il che li rendeva meno opportuni per la ricerca sui globuli bianchi. Anche i sieri ottenuti coi gangli linfatici erano emolitici, ma in grado molto minore. Entrambi esercitavano un'azione tossica sui globuli bianchi.

Anche nel 1900 il Delezenne, nei « C.-R. de l'Acad. d. Sc. », T. 130, pubblicava uno studio sui sieri antileucitari e sulla loro azione sulla coagulazione del sangue. Egli ha trovato un siero citotossico per i leucociti del cane, il quale determina una ipoleucitosi ed una diminuzione della pressione sanguigna, mentre *in vitro* accelera la coagulazione del sangue, e nell'animale provoca la formazione di un plasma, in cui la coagulazione è ritardata.

Il Frenk pure nel 1900 pubblicava sul « Centralblatt f. Bacteriologie », I, a. 1900, 27, un lavoro sul siero antileucitario.

La leucotossina ottenuta colle iniezioni di milza agiva sugli elementi mononucleari come sui polinucleari; la leucotossina, invece, ottenuta coll'iniezione di midollo delle ossa, si mostrò attiva specialmente sui polinucleari.

Cantacuzène rilevava che l'iniezione di siero emolitico negli animali determinava in primo tempo una diminuzione di eritrociti, seguìta poi da una rigenerazione abbondante dei medesimi (« Ann. Pasteur », T. 14, 1900).

Nel 1901, Gladin pubblicava nella « Bolnitchnaja Gazeta Botkina » un lavoro sulla influenza delle iniezioni del siero leucotossico sulla composizione morfologica del sangue (in lingua russa). L'A. ottenne una iperleucitosi in seguito ad iniezione endovenosa di leucotossina, un aumento degli eritrociti e la presenza di normoblasti.

Flexner nel 1902 pubblicava le sue ricerche sulle modificazioni degli organi linfatici determinate dalle iniezioni di sieri leucotossici (Vedi: *The Pathology of limphotoxic and myelotoxic intoxication*, « Univ. of. Penna medical Bulletin », Vol. XV, N. 9, 1902). Le leucotossine ottenute per trattamento con milza, midollo delle ossa, o gangli linfatici determinano una ipèrplasia di questi organi. La milza e i gangli linfatici sono modificati anche dalle leucotossine ottenute per trattamento con midollo delle ossa (mielotossina). Al contrario, il midollo delle ossa è solo in minimo grado interessato quando si inietti linfotossina o splenotossina. L'A. rileva il fatto che il midollo delle ossa, sotto l'influenza delle linfotossine soltanto, dimostrerebbe una proliferazione delle cellule mononucleari non granulose, mentre le mielotossine determinerebbero anche una moltiplicazione dei polinucleati granulosi.

Il Fukuhara nel 1904 pubblicò sui « Beiträge di Ziegler », 53 Bd., un lavoro sull'azione dei veleni emolitici nell'organismo, in cui si fa cenno delle alterazioni che quelli producono nel midollo delle ossa, ma solo brevemente e senza comparazione fra i varî animali.

Anche il dott. Giuseppe Sulli pubblicò sulla « Riforma Medica », N. 11, 12, anno XVIII, un breve lavoro sul *Siero Mielotossico*, in cui l'autore ritiene di avere ottenuto un siero tossico specifico, che agisce sopratutto sugli eritroblasti e sui megacariociti, determinando in essi delle variazioni regressive.

Da quanto ho esposto risulta chiaro che le ricerche intorno all'azione dei sieri citotossici sugli organi ematopoetici non sono nè numerose, nè complete, e che poteva ancora essere utile il compiere su tale argomento delle nuove indagini sistematiche.

Io mi sono pertanto proposto di ricercare quali variazioni di struttura presentassero gli organi ematopoetici in genere,

e sopratutto il midollo delle ossa in un determinato organismo quando fosse trattato con sieri di diversa provenienza, e ottenuti in diversi modi.

Onde avere uno dei termini di confronto costante, mentre l'altro, ossia la qualità del siero adoperato, variava di caso in caso, ho preferito di operare sempre sul medesimo animale, cioè sul coniglio, e ho preferito che questo fosse sempre della solita razza nostrana a pelo grigio, e pesasse fra i 1400 ed i 2000 gr. Lungo il corso di svariate esperienze ero venuto di anno in anno raccogliendo saggi di midollo normale di coniglio adulto, onde potevo confrontarne facilmente la struttura con quello degli animali soggetti all'azione dei varî sieri.

Nel coniglio adulto normale, il tessuto intercellulare non è molto ricco di sostanza mucosa; anzi ne è scarso, e gli elementi vi sono intercalati a gruppi discretamente abbondanti, sia di leucociti polimorfi, sia di mielociti mononucleati, sia di elementi mononucleati basofili, sia di eritroblasti. La rete vascolare non vi è molto ampia, e nella sezione della v. centrale si trovano di solito accumuli di globuli rossi con poco detrito granuloso. I megacariociti non sono troppo scarsi, nè troppo numerosi, e fra essi si trovano molto di raro nuclei giganteschi liberi, ossia liberati dall'ammasso di protoplasma che li circondava. Scarsissimi sono d'ordinario i linfociti piccoli.

Sacrificavo gli animali a tempo determinato e gli organi venivano tosto estratti e fissati in liquidi diversi. Di raro ho adoperato l'alcool, o il formol-Müller, o il sublimato; d'ordinario ho preferito fissare il midollo delle ossa, la milza e le ghiandole linfatiche, oltre a pezzetti di altri organi, nei liquidi di Foà o di Zenker. Ho trovato che entrambi questi liquidi presentano molti vantaggi, e credo di poterli raccomandare entrambi con uguale convinzione a coloro che desiderassero di ripetere le mie esperienze. I pezzi fissati nel liquido di Foà (sublimato 2, liquido di Müller 100) hanno il grande vantaggio di poter essere colorati colla miscela di verde di metile e pironina (Pappenheim), la quale differenzia mirabilmente tutti gli elementi che compongono il midollo. A dir vero, un differenziamento si ottiene anche colla fissazione in liquido di Zenker e coll'ordinaria colorazione in

ematossilina ed eosina, ma meno spiccata ed evidente. Quella avrebbe lo svantaggio di una non grande durata, ma facilmente si riesce a ringiovanire il preparato; quest'ultima dura più costante, ma la differenziazione degli elementi è meno viva e sopratutto ciò vale per i mononucleati basofili e per i linfociti.

Nei tagli di pezzi fissati nel mio liquido e colorati colla miscela suddetta si osservano i seguenti particolari. Gli eritroblasti (fig. I, *n*) hanno il nucleo violetto-scuro e striato; il protoplasma ha appena una tinta rosea. I linfociti che stanno molte volte accanto a questi e dei quali talora sono difficilmente discernibili cogli altri metodi, spiccano per il colore celeste del nucleo intorno a cui talora si vede al più un orlo rosso. I mononucleati basofili (fig. I, *Mn*) a granoplasma si distinguono subito per l'intensa colorazione rosso-scarlatta che assumono colla pironina, e il nucleo è violetto: invece i mielociti mononucleati si tingono in rosa e il nucleo è bleu pallido; i leucociti polimorfi hanno un protoplasma appena ombreggiato, mentre i nuclei caratteristici sono tinti in bleu chiaro come quelli dei mielociti.

I megacariociti giovani (fig. I, *Mg*) sono tinti fortemente colla pironina come i mononucleati basofili, da cui verosimilmente derivano, e il nucleo o l'ammasso nucleare è azzurro. Crescendo il megacariocito, si notano cambiamenti sia nel protoplasma, sia nel nucleo. Il primo consta evidentemente di due strati; uno si tinge in rosa, e sembra essere a sua volta rivestito dal protoplasma fortemente eritrofilo. Questo però nei vecchi megacariociti non è più uniformemente distribuito su tutto l'elemento, ma invece si spezza in zolle assumendo un aspetto che ricorda molto il corpo tigroide delle cellule nervose trattate col metodo di Nissl. Alla fine ogni traccia di protoplasma eritrofilo scompare e non rimane che lo strato più profondo che: come dissi, si tinge solo in rosa. Il nucleo giovine è fornito di grossi nucleoli; indi, sviluppandosi l'ammasso nucleare, vi si formano tanti piccoli granuli tingibili in bleu, e quando il nucleo invecchia si fa più coartato e si colora più intensamente. I nuclei liberi (fig. I, *nl*) sono, infatti, dei blocchi azzurri facilmente riconoscibili a piccoli ingrandimenti.

Quando il megacariocito è nel pieno del suo sviluppo e della sua funzione, emana, come è noto, alla periferia una sostanza sottilissima, omogenea, veliforme, a raggi, a festoni, a reticolo, nelle cui maglie si trovano spesso dei leucociti polimorfi piccoli e con nucleo addensato e picnotico; rarissimi nel coniglio normale si trovano i leucociti polimorfi nel corpo protoplasmatico dei megacariociti (fig. I, Mg^1), ma quando vi si trovano, sono assai facilmente riconoscibili per i nuclei azzurri in contrasto col rosso vivo e col rosa del protoplasma megacariocitico in cui sono penetrati. I mielociti presentano il protoplasma tinto in rosa ed il nucleo bleu chiaro (fig. I, *Mi*); uguale aspetto assumono i leucociti polimorfi che da essi derivano (fig. I, *lp*).

Gli elementi mononucleati basofili del midollo normale, e così pure i mielociti mononucleati offrono rari esempi di cariocinesi; i primi, quando sono in rigoglioso sviluppo emettono dal loro protoplasma delle gemme (fig. I, Mn^1), delle piccole clave, dei fili, delle gocciole fortemente eritrofili, che poi si staccano, e si trovano liberi fra gli altri elementi come blocchetti di protoplasma senza nucleo, i quali talora si raccolgono nel lume di qualche vaso vicino.

Come dissi, i linfociti piccoli nel midollo normale sono abitualmente molto rari; pure vi sono dei casi in cui si sarebbe propensi ad ammettere che anche normalmente si possano trovare dei cumuli di linfociti intorno ad una o più diramazioni vascolari, alla guisa di piccoli noduli linfatici, e ciò anche in conigli adulti. Il caso è molto raro e l'ho riscontrato in conigli su cui avevo fatto esperienze con iniezioni di sieri di varia provenienza o di sangue defibrinato omogeneo, onde non ho potuto con certezza eliminare il dubbio che essi non fossero realmente dei prodotti sperimentali. Io propendo a ritenerli come rappresentanti una varietà di struttura, per quanto molto rara, del midollo delle ossa dei conigli normali. Come più sopra ho detto, nei vasi si trovano globuli rossi e qualche accumolo di detriti. Vi sono però casi patologici in cui nell'ampia vena centrale e nelle maggiori diramazioni sue si trovano confinati in una parte del lume i globuli rossi più o meno ben conservati, e nel

resto del lume gradatamente si passa alla dissoluzione del globulo rosso, il quale perde emoglobina, ed è solo rappresentato dal discoplasma e dal corpuscolo interno (fig. I, *c*). Questi resti di globuli rossi si fondono insieme in un ammasso ora grossolanamente, ora finamente granulare, e poi quasi omogeneo, assumendo aspetti che furono descritti o come trombi di piastrine, o come trombi isolati, mentre essi provengono sicuramente da un modo speciale di disfacimento endovascolare e libero dei globuli rossi, ben diverso da quel che avviene dei globuli rossi inclusi nel corpo protoplasmatico di elementi cellulari fagocitari.

Nei preparati ottenuti da pezzi fissati in Zenker e bene colorati con ematossilina ed eosina, spiccano per colore assai carico e per l'aspetto omogeneo i nuclei degli eritroblasti circondati da un protoplasma per lo più privato di emoglobina dall'acido acetico del liquido fissativo, ma la struttura e il colore dei nuclei permette a prima vista di riconoscerli per eritroblasti.

I mielociti ed i leucociti presentano granulazioni ben colorate dall'eosina, ed i mononucleati basofili a contorno rilevato offrono un protoplasma omogeneo, chiaro, un po' ripiegato; i linfociti presentano un nucleo spesso un poco ovale, con un parziale rientramento in un punto alla periferia, e con un contenuto granuloso e meno intensamente colorato, onde si distinguono dagli eritroblasti. Ad onta di ciò, la differenzazione dei varî elementi riesce più brillante e più facile, per il vivo contrasto dei colori, col metodo precedente.

L'impiego del metodo Giemsa dà risultati più brillanti sui pezzi fissati nel liquido di Foà che in quelli fissati nel liquido di Zenker, ma sebbene gli elementi siano tutti fra loro bene differenziati come col metodo di colorazione suddescritto, pure ha di fronte a questo lo svantaggio che non è molto durevole, ed è più lungo e complesso. I pezzi fissati in alcool non sono opportuni, perchè gli elementi del midollo si alterano troppo. Per ogni caso è conveniente allestire anche dei preparati a fresco per dilacerazione. A tal fine impiego come liquido aggiunto un fissativo composto di 6 parti di una soluzione fisiologica di cloruro sodico e di 1 parte di

acido osmico al 2 %. Distesa su vetrini coprioggetti in istrati sottilissimi la poltiglia che risulta dalla dilacerazione nei detti liquidi, si lascia asciugare all'aria e dopo si essica passando tre volte attraverso la fiamma, oppure sulla piastra di rame o nella stufa di rame a secco sino a 90° per 2 ore. Questo procedimento serve assai bene per le colorazioni successive colla triacida e coll'ematossilina-eosina, o colla miscela di pironina e verde di metile; invece per le colorazioni col metodo di Giemsa, il quale sui vetrini riesce ottimamente e durevolmente, si dilacera il midollo nella soluzione fisiologica di cloruro sodico, oppure si striscia un frammento di tessuto sul vetrino, senza alcun liquido di aggiunta, e i vetrini copraoggetti su cui si è distesa in istrati sottilissimi la poltiglia si lasciano asciugare all'aria, si fissano per 10-15 minuti in alcool assoluto, si colorano per 2-4 ore nel liquido di Giemsa diluito (preparato da Grübler). In questi preparati spiccano assai elegantemente le granulazioni di vario colore dei leucociti, si differenziano bene i nuclei dei normoblasti da quelli dei linfociti e anche si distinguono bene i mononucleati basofili. Studiando i preparati ottenuti col lento riscaldamento nella stufa, e colorati colla ematossilina ed eosina, si vedono ottimamente in tutte le gradazioni di sviluppo gli eritroblasti, tantochè se per lo studio della leucopoesi sono preferibili i metodi di Ehrlich e di Giemsa; per quelli, invece, della eritropoesi sono da preferirsi quelli ottenuti colla ematossilina ed eosina.

In quei casi nei quali l'eritropoesi è molto intensa, si trovano accumuli di eritroblasti grandi a nucleo reticolato, dalla cui divisione cariocinetica derivano eritroblasti più piccoli, e da questi alla fine i normoblasti a nucleo picnotico. Accanto a questi elementi si vedono alcune cellule più grandi cui il protoplasma omogeneo è appena ombreggiato dall'eosina, e il cui nucleo ha una struttura reticolata, ma ancora poco vivamente tingibile, e che sembrerebbero le forme originarie da cui derivano gli eritroblasti grandi e piccoli. Se così fosse, potrebbero quelli elementi chiamarsi *eritrogonii* e da essi agli *eritroblasti* e ai *normoblasti* vi sarebbero successive gradazioni di passaggio. Certo è che talora si è piuttosto imbarazzati a decidere se l'eritrogonio non sia che un

ordinario elemento mononucleato a protoplasma omogeneo; questo tuttavia si distinguerebbe per maggiore pallidezza e omogeneità del nucleo e maggiore sottigliezza del protoplasma. Il midollo normale di coniglio ha molto spesso dei normoblasti a nucleo picnotico piccolo, che qualche volta sembra moltiplicarsi per scissione diretta. Quando, invece, l'eritropoesi è viva, allora le figure cariocinetiche abbondano negli eritroblasti grandi e piccoli e i normoblasti propriamente detti passano in seconda linea.

A volte, in casi di leucopoesi molto viva si osserva, ad esempio nei vetrini trattati col fissativo all'acido osmico, che spiccano molto i centrosomi nel cavo del ferro di cavallo formato dal nucleo del leucocito giovine. Essi si colorano poco coll'ematossilina eosina, ma restano tuttavia ombreggiati evidentemente. In casi di abbondanza di linfociti questi anche nei vetrini si differenziano bene dai normoblasti.

I vetrini su cui si è disteso il midollo dilacerato nel fissativo all'acido osmico, o nella soluzione fisiologica di cloruro sodico, si possono colorare dopo il riscaldamento o alla fiamma o alla stufa a 90° per 2 ore, colla miscela di pironina e metilverde. Questa, a dir vero non serve bene per i leucociti, e neppure per gli eritroblasti, ma colora fortemente la zona periferica basofila degli elementi mononucleati. Tuttavia colora in ugual modo anche il protoplasma degli eritroblasti e anche quello delle cellule spleniche e linfatiche grosse; onde il metodo suddetto è poco adatto per la differenziazione dei varî elementi distesi ed essicati su vetrini.

Lo studio della milza e delle ghiandole linfatiche fu fatto cogli stessi metodi adoperati per il midollo, e così pure quello del polmone per completare l'esame dei casi di iperleucitosi provocati nei varî esperimenti, e del quale sarà detto più innanzi.

In ogni caso da me sperimentato feci esami di sangue prima e durante l'andamento delle esperienze. Spesso usai fare il conteggio dei varî elementi del sangue e la valutazione dell'emoglobina coll'emometro di Fleischl, ma poichè gli esami morfologici di sangue non di raro erano sufficienti a rilevare la variazione qualitativa di essa, così molte altre

volte, anche per necessario risparmio di tempo, l'esame veniva limitato alla preparazione di vetrini. Sulle prime per i globuli rossi mi sono servito molto del rosso neutro, in seguito trovai più spiccio e più comodo il metodo di Levaditi, della colorazione vitale col *Cresyl brillant* in soluzione alcoolica (« Journal de Phys. et de Path. générale », 1901, n° 3). Con questo metodo si colorano facilmente le granulazioni degli eritrociti, e corrispondentemente a quanto già fu osservato col rosso neutro (Foà e Demel, « Atti della Regia Accademia di Medicina di Torino », 1889) era facile rilevare che la presenza di granuli, o meglio dell'apparato granulare negli eritrociti è indice della giovinezza del globulo da poco penetrato in circolo dal midollo delle ossa.

Mirabile era la variazione morfologica del sangue che in pochi giorni si verificava nelle mie esperienze come sarà detto più tardi, perocchè da un preparato di sangue normale come era nei primi giorni, cioè con eritrociti uniformemente grandi e colorabili, fra cui pochi muniti di granuli, si passava a preparati con eritrociti di tutte le grandezze, dai micro ai macrociti, e questi ultimi abbondanti e forniti di ricco apparato granulare: inoltre evidente era la policromatofilia degli elementi.

Di raro si vedevano normoblasti nel sangue, e non mai, anche nei più alti gradi di anemia provocati da sieri emolitici quelli eritrociti punteggiati a minute granulazioni basofile che sono certo il prodotto di processi degenerativi. Da questi devono assolutamente essere ben distinti i suddetti eritrociti a granuli tingibili col rosso neutro o col *Cresyl* e che si trovano in fase rigenerativa. Esaminate tenui dilacerazioni di midollo delle ossa di questi animali, col rosso neutro, o col *Cresyl*, si trova che tutti i globuli rossi nucleati hanno intorno al nucleo l'apparato granulare tingibile colle predette sostanze, come già ha descritto il Maximow, ed è dopo la fuoriuscita del nucleo, che i detti eritrociti giovani circolano nel sangue ancora forniti del loro apparato granulare. Questo fu certo visto da molti osservatori e da me molti anni prima che si introducessero le nuove materie coloranti nella tecnica istologica, ma era stato erroneamente interpretato come il pro-

dotto di cariolisi del nucleo dei normoblasti. In realtà dai normoblasti il nucleo fuoresce omogeneo e picnotico, e viene spesso fagocitato da elementi incolori che lo distruggono.

I vetrini riscaldati alla fiamma o alla stufa a 90° per 2 ore, venivano poi colorati coll'ematossilina eosina o colla triacida; di raro i vetrini fissati in alcool vennero colorati col metodo di Giemsa.

Col primo metodo, come è ben noto, si fissano e si colorano assai bene i leucociti polimorfi, i mononucleati e i linfociti, i quali sono i tre elementi che hanno la predominanza assoluta nelle iperleucitosi sperimentali. L'esame fatto in ogni caso del sangue raccolto nel corso delle esperienze, del midollo delle ossa dilacerato a fresco sui vetrini, dei tagli di midollo, di ghiandole linfatiche, di milza e di polmone, porgeva elementi sufficienti a far conoscere quale azione avesse esercitato il siero citotossico sul complesso degli organi ematopoetici e su altri organi.

Affinchè i termini di confronto fossero il più possibile paragonabili tra loro, si usava iniettare o il sangue defibrinato o l'estratto dei vari organi nelle vene auricolari del coniglio, ad uguali distanze di tempo e si cercava che in complesso l'animale avesse ricevuto quantità corrispondenti di una data sostanza. Indi l'animale veniva lasciato a riposo 8-12 giorni dopo l'ultima iniezione, e si uccideva per salasso. Poscia si cominciava l'iniezione del siero a dosi quotidianamente crescenti, nella vena auricolare di un robusto coniglio, e secondo la quantità disponibile di quella, se ne iniettavano complessivamente 5-10 c. c. L'animale veniva quindi lasciato a riposo per 3-4 giorni, indi si uccideva per colpo sulla nuca, e si raccoglievano immediatamente gli organi da esaminare, sia nel liquido Foà, sia nel liquido Zenker in cui i piccoli pezzetti rimanevano 24 ore; poi si facevano lavaggi ripetuti in acqua, acqua e alcool, alcool iodato, alcool assoluto, e imparafinamento.

Gli animali impiegati per ottenere i sieri citotossici furono cavie, conigli, polli, oche e anitre. Per le ricerche emolitiche si iniettava sangue defibrinato di coniglio nella cavità addominale della cavia a dosi crescenti da 2-8 c. c. e alla distanza

di 6-8 giorni, per 4-5 volte; indi si lasciava a riposo l'animale per 8-10 giorni avanti di salassarlo. Altrettanto si faceva col sangue defibrinato di coniglio da iniettarsi ordinariamente nella cavità addominale dell'oca, del pollo o dell'anitra.

Per le ricerche linfotossiche, s'iniettava l'emulsione ottenuta con un *pancreas Aselii* di coniglio in poca quantità (5-6 c. c.) di soluzione fisiologica di NaCl, rispettivamente nella cavità addominale di cavia, di oca, di anitra e di pollo. L'iniezione era ripetuta ogni 8 giorni e talora per 5 settimane di seguito; indi si lasciava a riposo l'animale per 10-12 giorni avanti di salassarlo.

È da avvertire che per tutte queste ricerche e per le altre, di cui tratto in seguito, si uccidevano espressamente dei conigli a pelo grigio del peso da 1300 a 1500 grammi e si esaminavano accuratamente gli organi per accertarsi che l'animale fosse sano.

Per le ricerche leucotossiche si iniettava l'emulsione del midollo di 2 femori di coniglio adulto e sano espressamente ucciso, nella cavità addominale della cavia o degli altri predetti animali, una volta ogni 8 giorni per 4-5-6 settimane di seguito; indi si attendeva a salassare l'animale dopo altri 10-14 giorni.

Per le ricerche splenotossiche, infine si sono iniettate le emulsioni fatte, come sopra si è detto, di mezza milza o di milze intere tolte a conigli adulti e sani, nella cavità peritoneale degli animali da esperimento una volta ogni 6-8 giorni per 3-4 settimane, e salassando l'animale dopo altri 8-10 giorni. La cavia risente molto le iniezioni di milza di coniglio e spesso dimagra fino a morire spontaneamente in istato di marasma; perciò si iniettava preferibilmente solo metà dell'emulsione ottenuta da una milza e frattanto si iniettava l'altra metà in altro animale di diversa specie. Da ultimo, si completava la preparazione colla iniezione di emulsioni fatte con una milza intera di coniglio, e si salassavano dopo il solito intervallo di pausa di 10-14 giorni.

Sebbene si distogliesse dallo scopo che mi ero prefisso, pure ho ripetuto io pure diversi tentativi di iniezioni d'emulsione di capsula surrenale di coniglio in cavia, o di cavia in

coniglio, o di coniglio in anitra, e m'affretto a conchiudere che dai rispettivi sieri iniettati nella solita dose non ho mai potuto ottenere la più piccola alterazione istologica delle capsule surrenali in entrambi le sue sostanze nè sull'animale, nè *in vitro*, e tale da potersi definire come specifica.

Nelle mie lunghe ricerche fatte anni prima (*Sulla fisiolog. patol. d. capsule surrenali*, « Accad. d. Scienze Torino », 1901), colle emulsioni di capsule surrenali di vitello, sia come estratti acquosi freschi e *in toto*, sia come soluzione in liquido fisiologico del precipitato ottenuto con acido acetico allungato da estratti acquosi di capsule, non ho mai riscontrato alcun fatto che accennasse anche da lontano ad un qualsiasi grado di immunizzazione dell'animale. Questo soccombeva colle stesse dosi, o si alterava nello stesso modo dopo l'ultima introduzione della solita quantità di emulsione, così come avveniva dopo la prima, e le iniezioni si seguivano a distanza di tempo di 5-8 giorni, per 7-8 volte. Dovrei conchiudere che colle sostanze contenute negli estratti di capsule e rispettivamente coi nucleo-proteidi delle stesse e colla soprarenina, tanto per scegliere uno qualunque dei molti nomi usati ad indicare la stessa sostanza, non si è riescito fin'ora a produrre degli anticorpi, onde quelle sostanze non potrebbero essere paragonate ai veleni bacterici. Però è indubitato che anche dalle iniezioni di estratti di capsule surrenali si ricavano dei sieri emolitici di non straordinaria attività, è vero, ma pur sempre tali da non poter essere attribuiti alla scarsa quantità di sangue contenuta ancora negli estratti, o nelle soluzioni di precipitati ottenuti con acido acetico allungato dagli estratti medesimi.

Ritornando ora al nostro argomento fondamentale, si è voluto prima d'intraprendere le ricerche con sostanze eterogenee (sangue, estratti di organi ematopoetici) provare alcune iniezioni di sostanze omogenee, oppure iniezioni di sieri bensì eterogenei, ma da animali che non erano stati preparati coll'iniezione preliminare di nessuna delle predette sostanze.

Così si sono fatte varie ricerche colla iniezione di emulsioni di midollo delle ossa di coniglio in coniglio, e colla successiva iniezione del siero di coniglio così preparato, nel

sangue di altro coniglio. Oppure si è ricercata l'azione che viene esercitata dal siero di coniglio normale sugli organi ematopoetici del coniglio: infine si è fatta l'iniezione nel coniglio di sieri normali di oca, di anitra e di pollo. I risultati non furono molto varî, ma non sono privi di importanza.

L'iniezione di emulsione di midollo delle ossa di coniglio in coniglio non è sempre innocua per l'animale operato, il quale talvolta dimagra e accenna a volgere al marasma; però altre volte è bene tollerata, cosicchè si è potuto proseguire la preparazione per 5 settimane introducendo ogni 7 giorni il midollo di 2 femori. Il risultato delle iniezioni del siero proveniente dal coniglio così preparato fu il più delle volte questo: che il midollo andava assumendo le qualità del midollo gelatinoso; cioè ampia e congesta la rete vascolare, abbondante sostanza gelatinosa nel tessuto interstiziale, scarsi gli elementi proprî del midollo; e talora quasi mancanti o raccolti a piccoli gruppi gli eritroblasti; scarsi gruppi di mielociti mononucleati e di leucociti polimorfi, scarsi mononucleati basofili; nulla di particolare negli scarsi megacariociti. Su quattro conigli preparati con midollo delle ossa omogeneneo, tre volte ebbi, con poche varianti, il reperto suddetto, cui si deve aggiungere la presenza di un numero discreto di linfociti.

Una sola volta in cui le iniezioni di midollo furono sospese dopo la 3ª perchè il coniglio volgeva a marasmo, si è trovato il midollo delle ossa non gelatinoso, discretamente eritropoetico, e con grande quantità di mielociti e di leucociti polimorfi, e di mononucleati; diversi nuclei liberi di megacariociti, e rispettivo trasporto embolico nei capilari del polmone. Il sangue del coniglio nel corso dell'esperienza aveva presentato una viva iperleucocitosi.

Un coniglio preparato con iniezioni ripetute a dosi crescenti (2-5-8 c. c.) nella vena auricolare di siero di coniglio normale, sebbene quello *in vitro* avesse una ben scarsa azione emolitica, ha dato un midollo delle ossa attivissimo, cioè dotato di una così intensa eritropoesi che gli addensati eritroblasti mascheravano i pochi leucociti polimorfii, e scarsi erano eziandio i mielociti e i mononucleati. Nulla nel polmone;

ghiandole linfatiche e milza normali, ossia con iscarsa produzione di elementi linfatici e scarsi elementi giovani nella polpa.

Da iniezioni di siero di anitra normale nel coniglio, per 4 giorni di seguito nella quantità totale di 18 c. c., e dopo avere lasciato 4 giorni a riposo l'animale operato, si è ricavato un midollo fornito di ampia rete vascolare, abbondante sostanza gelatinosa, scarsità di tutti gli elementi sia eritro, sia leucopoetici, e qualche linfocito.

Un coniglio di 1900 grammi si ebbe a giorni successivi 5 iniezioni di siero di oca normale; in totale 20 c. c., e fu ucciso 4 giorni dopo l'iniezione. Il numero degli eritrociti non era cambiato e non si trovavano che scarsi globuli rossi giovani con granuli tingibili nel sangue circolante.

Il midollo delle ossa a fresco sembrava privo di normoblasti. Salvo alcuni globuli nani e picnotici, vi erano parecchi linfociti e moltissimi leucociti. Nei tagli si è trovata un'ampia e rigurgitante rete vascolare, abbondante sostanza gelatinosa, gruppi di mielociti, abbondantissimi leucociti polimorfi, vivace fagocitismo di leucociti polimorfi da parte di megacariociti, discreto numero di linfociti, mancanti gli eritroblasti. Il sangue era spiccatamente linfoemico e nei polmoni eravi trasporto embolico di megacariociti e di altri elementi midollari.

Un coniglio di 1600 grammi ebbe 4 giorni di seguito iniezioni nelle vene auricolari di siero di pollo normale; in tutto 12 c. c., e fu ucciso 4 giorni dopo l'ultima iniezione.

Durante il tempo dell'esperienza, il coniglio non ebbe a patire alcuna variazione nè nel peso del corpo, nè nel numero dei globuli rossi, fra i quali erano molto scarsi quelli forniti di granuli tingibili col rosso neutro o col *Cresylbrillant.*

Il midollo delle ossa di questo coniglio diede un reperto quasi negativo, cioè non si ebbe a rilevare nessun sensibile mutamento nei soliti elementi. Erano in discreta quantità sia gli eritoblasti, sia i mielociti, i mononucleati e i leucociti polimorfi. Nessuna variazione degna di nota nei megacariociti e nella rete vascolare che era solo un po'congesta.

In tutti questi casi, le ghiandole linfatiche e la milza non hanno dato nessuna variazione importante e generalmente erano poco attivi.

È degno di nota l'aspetto linfoemico che andò prendendo il sangue in quei conigli, in cui si è poi trovato il midollo gelatinoso e provveduto di scarsi elementi, fra cui però diversi linfociti, che nel midollo normale molto attivo, non sempre si riscontrano.

La tendenza quasi generale, che si è rilevata colla iniezione di midollo omogeneo, fu quella della trasformazione gelatinosa del midollo delle ossa, ossia l'avviamento al marasma. È questo un reperto che si può ottenere anche con sieri eterogenei, come, ad esempio, nelle nostre esperienze, col siero di anitra normale, ma tuttavia vi possono essere delle variazioni individuali dipendenti sia dallo stato in cui si trovava realmente l'animale che ha fornito il siero, sia dalla quantità di siero iniettato, sia dalla reazione del coniglio operato. Però ad onta di tali variazioni nei singoli reperti ripetendo molte volte le esperienze si finisce col ricavarne dei risultati confrontabili tra loro e quindi dei tipi abbastanza precisi.

La conversione del midollo delle ossa normali in midollo gelatinoso, non è una reazione specifica, cioè rispondente ad un determinato tossico, sibbene è una reazione che indica una forte intossicazione da qualsiasi causa provocata.

Vedremo in seguito che la produzione di un midollo delle ossa gelatinoso si ha anche con altri sieri, e io ottenni anche dei tipici casi di tale trasformazione nel coniglio colle iniezioni ripetute endovascolari di pochi milligrammi di tubercolina.

Nel coniglio trattato con poche iniezioni di siero di oca normale si è trovato un grande accumulo di leucociti polimorfi, megacariociti fagocitanti dei leucociti (fig. I, *C.* Mg^4) e trasporto embolico di nuclei liberi giganteschi nei capillari dei polmoni. Come risulta dalle ricerche che ho già da tempo pubblicate (Vedi P. Foà, *Beitrag zum Studium des Knochenmarck*, « Ziegler's Beitr. » Bd. 25, 1899, e P. Foà e Cesaris-Demel, *Leucocitosi e mid. d. ossa*, Atti d. Acc. d. Scienze Torino », 1899, e Dr. P. Lengemann, *Knochenmarksveränderungen als Grundlage v. Leukocytose, u. s. w.* « Ziegler's Beiträge », Bd. 29, I H., 1901), adoperando sostanze

che producono iperleucocitosi nel sangue, si hanno poi nel rispettivo midollo delle ossa dei reperti che sono caratteristici, vale a dire, accumulo di leucociti polimorfi, molti dei quali a nucleo raggrinzato e molto tingibile, e sono i leucociti messi fuori di servizio dopo che hanno subito l'azione chemiotatica delle sostanze iniettate. Questi leucociti vengono depositati in parte nella milza e nelle ghiandole linfatiche, e in molta parte nel midollo ove sono destinati ad essere distrutti. Tale distruzione è facilitata, o è compiuta definitivamente dai megacariociti nel cui corpo protoplasmatico si trovano in numero variabile, e in certi casi molto abbondanti (persino 25-30), i leucociti fagocitati. Talora intorno al megacariocito è distesa come una ragnatela, una sostanza tenuissima frangiata o a rete in cui si vedono impigliati i vecchi leucociti o i loro frantumi.

È sostanza forse di secrezione, destinata a compiere un ufficio fisiologico non esattamente conosciuto (Howell-Trambusti).

Accanto a questi fenomeni di distruzione, il midollo delle ossa dopo alcuni giorni di riposo presenta dei veri fenomeni rigenerativi rilevati dalle molte figure cariocinetiche che assumono i mielociti mononucleati e dall'abbondanza crescente di leucociti grossi e giovani col nucleo a ferro di cavallo. In questi casi si trovano anche nel midollo parecchi nuclei liberi di megacariociti, il cui protoplasma è andato distrutto dopo aver compiuto l'azione fagocitaria, e quei nuclei sono destinati ad essere trasportati embolicamente nei vasi capillari del polmone. Non ho potuto con tutta esattezza determinare se per il rendersi liberi di nuclei di megacariociti sia necessario che questi abbiano compiuta l'azione fagocitaria sui leucociti polimorfi.

In base ad alcune osservazioni dovrei ammettere che il protoplasma megacariocitico possa assottigliarsi e scomparire, dopo avere risentito direttamente l'azione deleteria di alcune sostanze. Comunque, è certo che abitualmente non si trasportano al polmone degli interi megacariociti normali, ma preferibilmente i loro rispettivi nuclei liberi, salvo casi di acutissimo e abbondante fenomeno mielocinetico, come in

rare circostanze si verifica. Insieme coi nuclei di megacariociti si trasportano nei vasi del polmone anche parecchi leucociti o acidofili o mononucleati o, come più di spesso, polimorfi, e questi elementi in certi casi trombizzano i vasi capillari o le piccole vene. Il fatto che talvolta si possono riscontrare degli accumuli di leucociti polimorfi entro dei vasi che contengono eziandio un grosso nucleo libero di megacariocito, spiega l'origine mielocinetica del fenomeno. Nel midollo restano talora delle spoglie di protoplasma di antichi elementi megacariocitici con resti di corpi fagocitati e digeriti, e colla scomparsa del nucleo; inoltre vi si trovano molti leucociti vecchi a nucleo polimorfo raggrinzato e picnotico.

La ricerca da me fatta in questi ultimi due anni dei polmoni appartenenti a conigli da me esperimentati, e che erano stati fissati nel liquido di Foà e poi colorati col verde di metile e pironina, mi hanno permesso di mettere meglio in risalto alcuni particolari.

Innanzi a tutto, i vasi venosi del polmone presentano spesso dei trombi omogenei o finemente granulosi. Non è improbabile che questi siano stati in alcune circostanze descritti come trombi da piastrine, ma, sia nel polmone stesso, sia nei vasi del midollo non è difficile persuadersi che essi provengono, invece, direttamente dalla dissoluzione dei globuli rossi, e dalla fusione del rispettivo protoplasma privato di emoglobina. I nuclei di megacariociti impegnati nei capillari dei setti si tingono così fortemente e sono così grossi che se ne può determinare la presenza anche a piccolo ingrandimento.

Non si può sempre affermare che i leucociti che si trovano nei vasi del polmone vi sieno stati trasportati embolicamente dal midollo delle ossa, perchè dalle ricerche di Goldscheiner und Jacob (*Zeitsch. für Klinische Medicin.*, Bd. 25, H. 5/6) è risultato che il primo effetto della iniezione di una sostanza eterogenea è quello di confinare in alcuni vasi del polmone i leucociti attualmente circolanti nel sangue, e dalla rimozione dei quali deriva quella temporanea leucopenia, che precede la successiva iperleucitosi.

Ma ciò che anni sono non avevo potuto rilevare con chiarezza è, come ho detto più sopra, la presenza nei capillari del polmone di un discreto numero di cellule, che hanno tutto il tipo dei mononucleati basofili, e che sono messi in bella evidenza dal colore rosso scarlatto che prendono colla pironina. Essi sono talora isolati, talora ad accumuli, e presentano anche qualche volta quelle gemme o propaggini di protoplasma che a guisa di goccie si rendono libere nell'ambiente, e rimangono come blocchetti di colore rosso intenso di protoplasma senza nucleo, proprio come si vedono in casi uguali nel midollo delle ossa.

In conclusione: iperleucitosi, accumulo di leucociti polimorfi nel midollo, fagocitismo dei megacariociti; nuclei liberi dei medesimi, trasporto embolico di questi nei capillari del polmone, trasporto di leucociti polimorfi acidofili o di elementi basofili nei capillari del polmone e nelle piccole vene rispettive, ammassi ialini o granulosi nei vasi del midollo e dei polmoni, sono termini correlativi di un medesimo processo, in cui ha luogo una distruzione più o meno estesa di elementi sanguigni colorati ed incolori, seguita da una più o meno intensiva rigenerazione. *Questo insieme di fatti non risponde ad alcuna causa specifica, ma può essere determinato da tutte quelle cause che producono iperleucitosi e distruzione di globuli rossi.* Il trasporto di elementi midollari in parti lontane dell'organismo fu chiamato: *mielocinesi* (P. Lengemann, loc. cit.).

Ed ora passiamo alle esperienze fatte con sieri emolitici. Sangue defibrinato di coniglio in cavia, o in pollo, o in oca, o in anitra a dosi crescenti settimanalmente, e uccisione dell'animale dopo 10 giorni dall'ultima iniezione. Il siero veniva iniettato nella vena auricolare di coniglio adulto, robusto alla dose da 2 a 5 c. c. per volta, in un totale di 18-20 c. c.; indi si lasciava a riposo l'animale per 3-4 giorni e poi si sacrificava. Ogni giorno si faceva l'esame del sangue col *brillant-cresyl*, o col rosso neutro. colla ematossilina-eosina e colla miscela triacida di Ehrlich.

Era sorprendente vedere come dal 1° al 4° giorno di riposo si andasse rapidamente mutando la morfologia del sangue. Numerosi eritrociti grandissimi coll'apparato granulare ab-

bondante ed evidente; policromatofilia, diminuzione notevole del numero dei globuli rossi, una più o meno abbondante iperleucitosi con un discreto numero di mononucleati e di linfociti, costituiva il reperto più frequente. Dall'esame dei numerosissimi preparati eseguiti in tutti gli organi ematopoetici e nel polmone, fissati nei due liquidi di Foà e di Zenker, risultò quanto segue.

Cinque conigli trattati con siero emolitico di cavia preparato lentamente e a lungo col sangue defibrinato di coniglio hanno dato un reperto che costituisce un tipo pressochè costante. Sui vetrini copraoggetti il midollo si mostrava già straordinariamente attivo, perchè si vedevano molti eritroblasti grandi e piccoli e molti normoblasti, diversi eritroblasti in mitosi, diversi normoblasti in scissione diretta. Nei tagli del midollo fissato in Foà e colorato colla pironina e metil verde, si vedevano cordoni fitti di eritroblasti, alternati da accumuli di mielociti e di leucociti polimorfi e fiancheggiati da una discreta, ma non abbondante copia di mononucleati basofili. Megacariociti d'aspetto normale a protoplasma roseo, non in attività fagocitaria, vasi larghi e nella grande vena centrale cumuli di globuli rossi e di detriti granulosi o apparentemente omogenei. Milza con abbondanti cellule basofili intorno ai follicoli, e a gruppi lungo i cordoni della polpa. Ghiandole linfatiche poco attive.

Tre anitre furono preparate con sangue defibrinato di coniglio e hanno dato il risultato uniforme di una veramente straordinaria attività eritropoetica del midollo delle ossa con accumuli enormi di eritroblasti grandi e piccoli, molti dei quali in cariocinesi (Fig. I, *A*). Cumuli densi di leucociti polimorfi e mielociti, discreta copia di mononucleati, diversi linfociti, megacariociti giovani a protoplasma basofilo intenso. La milza presentava una viva attività colla presenza di cumuli di cellule basofili colorate intensamente colla pironina, sia intorno ai follicoli, sia lungo le trabecole o intorno ai vasi della polpa; i centri germinali dei follicoli, però, non presentano quasi figure, mitotiche, che invece sono abbastanza frequenti nelle grandi cellule basofili predette.

Tre oche furono ugualmente preparate al modo suddescritto

con sangue defibrinato di coniglio e da tutte quelle si trasse un tipo di midollo diverso dai precedenti. Scarsissime le cellule mononucleari basofili, piccoli gruppi di eritroblasti, molti mielociti, moltissimi polimorfi. Grande attività fagocitaria da parte dei megacariociti (8-19 leucociti polimorfi inclusi), molti nuclei di megacariociti liberi. Milza attivissima, ricca, cioè, di cellule giovani basofili, ghiandole linfatiche poco attive. Anche un'oca preparata come le precedenti, ma il cui siero fu iniettato a più piccole dosi e a giorni alterni, diede un midollo di tipo analogo ai precedenti per quanto meno spiccatamente.

Finalmente tre polli furono eziandio preparati con sangue defibrinato di coniglio al solito modo, e il siero fu iniettato in conigli robusti nella quantità di 12-18 c. c.

Il reperto che si ebbe costante nel midollo delle ossa ebbe un tipo ancora diverso dai tre precedentemente descritti. Infatti, si trovò un'amplissima rete vascolare rigurgitante di sangue e di detriti di globuli rossi, che convergevano in una dilatatissima vena centrale riempita in parte di eritrociti, in parte di corpicciuoli tinti in rosa e derivanti evidentemente dai primi privati di emoglobina; e infine, da un detrito granuloso od omogeneo. Il parenchima era costituito da pochi normoblasti piccoli a nucleo picnotico e quasi tutto il resto da leucociti polimorfi e mielociti. Scarsissimi i mononucleati basofili e in istato di plasmolisi, scarsi talvolta i megacariociti fagocitanti, oppure uno o due di essi carichi di leucociti. A volte l'accumulo dei leucociti polimorfi è così grande che pare di avere sott'occhi una raccolta di essudato flogistico. Sui vetrini i leucociti predominano e hanno un nucleo grande a ferro di cavallo, nella cui cavità spicca come forte ombreggiatura il centrosoma. Nei polmoni si trovano rari nuclei megacariociti, accumuli di leucociti nei vasi e qualche mononucleato basofilo.

Dal complesso di queste ricerche risulta che *non è identico il modo di reagire dei diversi animali all'introduzione in essi di uno stesso sangue eterogeneo;* essi preparano sieri che esercitano un'azione diversa sul coniglio. La cavia e l'anitra hanno dato un siero che esercitò sul coniglio un'azione ana-

loga, solo variante al più l'intensità del processo. L'azione di quel siero era straordinariamente eccitante la funzione eritropoetica, e non era differente anche verso la leucopoesi in quanto si trovava nel midollo una discreta quantità di mononucleati basofili e molti mielo e leucociti.

L'oca diede, invece, un siero appena un poco eccitante la leucopoesi, poco o punto l'eritropoesi, ma determinante nel sangue un'iperleucitosi con un ampio deposito di leucociti vecchi nel midollo, attivissimo movimento fagocitario degli stessi da parte dei megacariociti e fatti mielocinetici.

Infine, il pollo diede un siero che distrugge attivamente il sangue, che impedisce o quasi la rigenerazione eritropoetica, che lascia nel midollo intatti solo i leucociti e i mielociti, di cui sembra favorire la produzione, mentre tendono a scomparire anche i mononucleati basofili. Forse l'azione dei sieri emolitici della cavia e dell'anitra è meno tossica o meno intensa, onde consente la rigenerazione degli eritrociti e anche degli altri elementi del midollo. Il siero d'oca non eccita; il siero di pollo addirittura distrugge l'eritropoesi, sempre bene inteso considerata la parità di quantità di siero e di tempo impiegato nella esperienza sullo stesso animale.

Passiamo ora a descrivere i risultati ottenuti colla introduzione nel corpo di cavie, oche, anitre e polli del *pancreas Aselii* del coniglio emulsionato in liquido fisiologico. In quasi tutte queste esperienze la preparazione è durata a lungo; cioè 4-6 settimane. Le cavie non sopportano bene l'iniezione, poichè anche cavie robuste di 600 e più grammi dimagrano e s'avviano al marasmo, del quale talora muoiono spontaneamente, onde si è preferito di iniettare nella cavità addominale di cavie solo metà dell'emulsione risultante da un intero *pancreas Aselii*, e da ultimo se ne iniettava l'intera quantità.

Anche in questa serie di esperimenti si è notata una differenza tra diversi animali, e in modo che ciascuno di essi rappresentò un proprio tipo.

Il coniglio a dir vero non dà risultati costanti, e su cinque di essi si ebbero tre casi in cui il midollo delle ossa o era divenuto spiccamente gelatinoso o tendeva a diventarlo. Scarsi gli elementi parenchimatosi, pochi eritroblasti, discre-

tamente numerosi i leucociti polimorfi, qualche linfocito, rari mononucleati, megacariociti a protoplasma sottile roseo colla pironina, senza attività fagocitaria, pochissimi nuclei liberi. La milza e le ghiandole linfatiche di questi conigli presentavano poca attività formatrice di elementi sia nei follicoli sia nelia polpa, eccetto un caso in cui nei centri germinali dei follicoli eranvi diverse mitosi.

In uno dei predetti conigli si è trovato nel midollo delle ossa una discreta quantità di tutti gli elementi; gli eritroblasti, i mononucleati, i mielociti, i polimorfi erano pressochè uniformemente distribuiti in tutta l'estensione del taglio, e i megacariociti presentavano talvolta 1-2 leucociti inclusi.

In altro, infine, eravi ricchezza di tutti gli elementi nel midollo delle ossa e sopratutto di mielociti e leucociti. In entrambi questi due ultimi casi la milza e le ghiandole linfatiche erano indifferenti.

Una sola oca è stata lungamente preparata con iniezioni di *pancreas Aselii* di coniglio e diede un siero che produsse nel coniglio i risultati seguenti: Il midollo delle ossa era ricchissimo di tutti gli elementi; cumuli di eritroblasti, molti mononucleati basofili e sopratutto molti leucociti e mielociti. I megacariociti presentavano un protoplasma sottile omogeneo tinto in rosa dalla pironina; l'estratto nucleare era chiaro a contenuto ricco di granuli, qualcuno di essi presentava alcuni leucociti polimorfi inclusi; molti nuclei di megacariociti intensamente colorati si presentavano liberi, cioè privi di qualsiasi mantello protoplasmatico. Questo midollo ha presentato il singolare reperto di accumuli di linfociti intorno ad una diramazione sanguigna, così da somigliare un nodulo linfatico, dal quale i linfociti anche parzialmente si disseminavano tra i vicini elementi midollari.

Riuscirono bene in questo caso anche dei preparati alla Giemsa che per fortuna poterono durare, senza tuttavia presentare nessuna maggiore differenziazione di quella che offre la miscela di metil verde e pironina, e anche in quei preparati, i linfociti rappresentati da nuclei in azzurro chiaro si differenziavano facilmenle dagli eritroblasti, il cui nucleo si colora in *bleu* vivo e profondo.

La milza presenta una grande attività; vale a dire alla periferia dei follicoli malpighiani, i cui centri germinali non presentano però figure cariocinetiche, esiste una larga zona di cellule grandi a protoplasma fortemente basofilo e a tipo plasmacellulare. Gruppi di simili cellule si trovano in tutta la polpa intorno alle sezioni di piccoli rami vascolari e intorno alle trabecole.

Le ghiandole linfatiche non presentano una grande attività; nei follicoli corticali e lungo i cordoni midollari sono frammisti elementi linfocitari piccoli e grossi linfociti. Nei polmoni nulla di particolare eccetto qualche trombo ialino nei vasi; i piccoli nodi linfatici peribronchiali sono indifferenti e così le piccole ghiandole linfatiche del collo. Sui vetrini il midollo presentava una grande quantità di eritroblasti d'ogni grandezza anche in figure mitotiche; il sangue era molto iperleucocitotico.

Due anitre furono preparate allo stesso modo degli animali predetti e il risultato che si ebbe da conigli iniettati col loro siero era sopratutto sorprendente per la straordinaria ricchezza di tutti gli elementi del midollo, ma sopratutto gli eritroblasti, e i leuco e i mielociti. Un po' meno i mononucleati basofili, e qualche linfocito piccolo.

I megacariociti presentavano generalmente un protoplasma sottile roseo colla pironina, in cui talora si trovavano 2-3 leucociti polimorfi. Altri megacariociti presentavano sul protoplasma roseo dei piccoli blocchetti di protoplasma basofilo colorati in rosso dalla pironina. Era il mantello più periferico del protoplasma megacariocitario che negli elementi giovani è abbondante e uniforme si colora in rosso intenso come fanno i mononucleati basofili.

Nei megacariociti più vecchi la sostanza basofila periferica si distribuisce a blocchi talora concentrici all'ammasso nucleare, talora solo alla periferia dell'elemento, e finiscono poi in blocchetti sempre più piccoli e alla fine scompaiono non rimanendo che il protoplasma sottostante tinto in roseo. In tutte le preparazioni fatte nei midolli delle ossa di conigli trattati con siero linfotossico, la parte corticale basofila del protoplasma dei megacariociti era quasi tutta o totalmente

scomparsa. Anche di questi ultimi animali trattati col siero d'anitra, la milza era attivissima, cioè molto ricca di grossi elementi basofili intorno ai follicoli e intorno ai vasi della polpa; poco ricche erano invece di questi ultimi elementi le ghiandole linfatiche.

Infine col *pancreas aselii* di coniglio venne preparato per 6 settimane di seguito un pollo il cui siero ha dato nel coniglio il risultato che segue: Tendenza alla conversione del midollo delle ossa nella qualità gelatinosa. Tutta la periferia del cilindro midollare era ormai avviata alla trasformazione gelatinosa con diminuzione notevole di tutti gli elementi. Invece, nelle parti centrali si rilevavano in quantità notevole gli eritroblasti o i mononucleati basofili, un po' meno i leucociti e diversi linfociti, inerti i megacariociti, pochi nuclei liberi. La milza e le ghiandole linfatiche sono ricche di elementi basofili. Il polmone presenta di molto notevole oltre a qualche raro nucleo di megacariocito nei capillari, e ai soliti ammassi omogenei in alcuni vasi, molte cellule basofili simili affatto ai mononucleati del midollo, ora isolate, ora disposte in serie così da sembrare realmente contenute entro i capillari, accompagnate eziandio da qualche leucocito polimorfo. Non è inverosimile che quei mononucleati basofili che presentano pure delle gemme o prolungamenti a clava o granuli pure basofili, che si staccano dal contorno del protoplasma stesso, derivino dal midollo, il quale in questo caso ne era abbondantemente fornito.

Un'altra serie di animali venne lentamente preparata con midollo delle ossa di coniglio. Come fu detto in addietro, si uccidevano i conigli da 1200-1400 grammi espressamente e se ne estraeva il midollo di due femori, i quali dopo che si era rilevato lo stato normale degli organi, venivano emulsionati in liquido fisiologico e se ne faceva l'iniezione dell'intera quantità, oppure di metà di essa nell'addome di cavie adulte del peso da 500-650 grammi non gravide, e mantenute isolate da altre cavie durante il periodo della preparazione. Le cavie così trattate a volte dimagravano molto e qualcuna soccombette di marasmo, ma ordinariamente resistevano anche per 5 o 6 iniezioni settimanali. Anche di esse, fatto il salasso

mortale si rilevava il perfetto stato degli organi. Nei conigli iniettati col siero di cavie preparate si ebbe un risultato uniforme che si può riassumere coi dati seguenti:

Il midollo delle ossa si presentava straordinariamente attivo, ed era formato di densi cordoni od accumuli di eritroblasti di varia grandezza con molte figure cariocinetiche. Inoltre, eravi un buon numero di cellule mononucleate basofili col loro protoplasma colorato in rosso scarlatto dalla pironina e il nucleo violetto. Dalla periferia del protoplasma si staccavano gemme o clave o fili terminati da un rigonfiamento che poi si rendevano liberi nel campo microscopico, ed erano frammenti del protoplasma vivamente basofilo dei predetti elementi. Meno evidenti erano gli accumuli di leucociti polimorfi e rispettivi mielociti; i megacariociti, o erano giovani e rivestiti da un protoplasma corticale uniformemente colorato in rosso scarlatto come i mononuleati, oppure tali da presentare l'aspetto tigroide per frammentazione del protoplasma periferico, e tra i frammenti o blocchi intensamente colorati si vedeva il protoplasma roseo sottostante. Non vi erano megacariociti fagocitanti, e rari erano i nuclei giganteschi liberi; i vasi sanguigni erano in tutti i casi molto dilatati e contenevano un ammasso formato da tutte le gradazioni di sfacelo dei globuli rossi, dai blocchi del rispettivo protoplasma privo d'emoglobina e colorabile in rosa pallido dalla pironina, sino al rispettivo detrito granuloso e all'ammasso apparentemente omogeneo che ne derivava. In quasi tutti questi midolli erano stravasi di globuli rossi che alteravano l'ordine degli elementi del parenchima.

La milza dei conigli trattati con siero leucotossico erano assai turgide e di colore rosso scuro. Le rispettive lacune venose erano rigurgitanti di sangue bene conservato e i follicoli malpighiani non presentavano attività formativa di elementi; anche nei cordoni della polpa gli elementi erano scarsi. A fresco talora si riscontrava qualche normoblasto. Le ghiandole linfatiche presentavano i centri germinali dei follicoli corticali senza figure mitotiche e con scarsi corpi tingibili; i cordoni midollari erano costituiti quasi interamente da un denso accumulo di grossi elementi basofili, tinti in rosso

carico dalla pironina e facenti evidente contrasto di piccoli e scarsi linfociti frammisti a quelli e colorati in azzurro. I grossi elementi predetti erano anche abbondantissimi nei sieri linfatici e molti di essi presentavano figure cariocinetiche.

Il sangue circolante esaminato nei giorni della preparazione col siero leucotossico dimostra l'esistenza di una rapidissima variazione. Gli eritrociti possono in pochi giorni scendere da 6.200.000 a 3,350.000, e i globuli bianchi possono ascendere a 14.000 di cui il 25 % polinucleati e il 75 % mononucleati e linfociti. Fra gli eritrociti si trova un numero sempre crescente di megalociti pallidi e che si colorano anche diversamente dagli altri globuli rossi, e presentano un largo apparato granulare colorato dal rosso neutro o dal violetto di cresile. La presenza di questi elementi nel sangue è la più sicura prova di una grande attività eritropoetica del midollo delle ossa; quando questo non reagisce, quegli elementi non si trovano nel sangue.

Si è tentata una serie di esperienze intesa a modificare lo stato del midollo delle ossa del coniglio, prima di adoperarlo per l'iniezione nella cavia, onde vedere se la reazione di questa sarebbe stata diversa, ossia se il di lei siero avrebbe agito diversamente sul coniglio normale. Così, ad esempio, si sono preparati alcuni conigli colla iniezione endovenosa di legumina o di aleurone affine di sviluppare in essi una viva iperleucocitosi, e dopo alcuni giorni di riposo si uccidevano gli animali e si adoperava il loro midollo delle ossa per introdurlo nelle cavie in preparazione.

È noto che il midollo delle ossa entrando in attività formativa determina esso sotto l'azione delle sostanze introdotte in circolo, la iperleucitosi, e in pari tempo accumula i leucociti vecchi e li distrugge sopratutto col mezzo dei suoi megacariociti.

Ma il siero delle cavie preparato con quei midolli, non ha dato nel coniglio normale un risultato diverso da quello descritto più sopra.

Col midollo di conigli, che erano stati preparati con iniezioni endovenose di filtrati di stafilococco, si ottennero dalle cavie dei sieri che davano nel coniglio un midollo più ricco

di leucociti di quelli ottenuti precedentemente e questa fu l'unica variante del solito tipo.

Si sono preparate a distanza di tempo 2 oche con midolli freschi di coniglio normale e si ebbero due differenti risultati. Un'oca ricevette per 5 settimane l'iniezione nella cavità addominale di emulsione ottenuta dal midollo di 2 femori di coniglio normale ucciso espressamente, e dopo 15 giorni dall'ultima iniezione venne abbondantemente salassata. Il siero fu iniettato per 4 giorni di seguito e in tutto furono 6 c. c. Gli eritrociti da 6.200.000 scesero a 4.000.000; il peso da 2000 grammi scese a 1850 grammi. Il reperto del coniglio iniettato col siero dell'oca predetta fu inatteso, perchè si trovò un midollo delle ossa intensamente gelatinoso, e quindi con ampia rete vascolare, con abbondantissima sostanza mucosa, e scarsezza di tutti gli elementi.

La milza pure non dava segni di attività ed erano indifferenti anche le ghiandole linfatiche.

Altri 2 conigli, trattati col medesimo siero, hanno dato identico risultato.

Ad un altro coniglio si provò ad iniettare dosi più piccole del suddetto siero e in tutto se ne iniettarano 3 c. c. in 4 giorni. Si uccise l'animale come al solito dopo 4 giorni dall'ultima iniezione e si trovò che erano scomparsi gli eritroblasti, pochi erano gli elementi mononucleati basofili con plasmolisi; molti nuclei di megacariociti liberi al centro; i vasi erano ampi, e alla periferia il midollo era gelanitoso. Nulla di particolare nella milza e nelle ghiandole linfatiche. Finalmente si preparò al solito modo un'altra oca, ma solo per tre settimane di seguito; indi si salassò abbondantemente dopo 12 giorni di riposo. Un coniglio di 1770 grammi venne iniettato quotidianamente del siero dell'oca predetta, e nella quantità complessiva di 12 c. c. in 3 giorni. Dopo 4 giorni di riposo si uccise l'animale e si trovò che il midollo delle ossa presentava un grande risveglio di cellule mononucleate basofili, con abbondante plasmolisi; discretamente numerosi i mielo e leucociti polimorfi; i megacariociti erano giovani e vivamente colorati in rosso scarlatto dalla pironina; diversi nuclei liberi. Il midollo alla periferia era gelatinoso. Si trovarono

(casualmente?) dei minimi nodi linfocitici intorno a piccole diramazioni sanguigne.

La milza, che a fresco apparve grossa e rossoscura, era infatti, ricchissima di cellule globulifere fresche, ma era poco attiva nei follicoli linfatici e nella polpa. Le ghiandole linfatiche, invece, presentavano densissimi accumuli di cellule basofili grandi nei cordoni midollari e nei seni linfatici, e intorno ai follicoli corticali, i cui centri germinali tuttavia erano poco attivi. Nel polmone si ebbe il solito reperto di vasi con trombi finemente granulosi o apparentemente ialini; nuclei di megacariociti nei capillari, cumuli di leucociti polimorfi addensati in alcuni vasi.

L'oca che ha servito per questo esperimento si è rimessa dal salasso, e allora fu di nuovo assoggettata all'iniezione di altro midollo delle ossa di coniglio normale per tre volte ogni 7 giorni. A distanza di 8 giorni dall'ultima iniezione, si praticò all'oca un ultimo salasso, e si iniettò il siero in un coniglio di 1500 grammi per 4 giorni di seguito alla dose complessiva di 18 c. c. Il coniglio fu sacrificato dopo 4 giorni dall'ultima iniezione e si trovò che non perdette di peso, il sangue circolante diede una discreta iperleucitosi con prevalenza di linfociti, o un aumento discreto dei globuli rossi grandi pallidi muniti dell'apparato granulare tingibile colle note sostanze.

Sui vetrini si è osservato una discreta abbondanza di eritroblasti, parecchi mononucleati basofili e non molti leucociti polimorfi. Nei tagli, il midollo non presentava alcun inizio di metamorfosi gelatinosa; l'eritropoesi non era eccessivamente abbondante: i mononucleati erano discretamente abbondanti, ma senza plasmolisi; vi erano inoltre dei mielo e leucociti polimorfi in piccola quantità. I megacariociti presentavano pochi leucociti fagocitati; vi erano molti nuclei liberi, e degli stravasi di sangue. Nei vasi dilatati eravi il solito detrito. In complesso poca reazione da parte del midollo, come poca ne aveva presentata il sangue, e invariato il peso dell'animale, ad onta che la quantità di siero introdotta fosse abbondante. Pare che l'oca dopo il copioso salasso non abbia reagito molto coll'introduzione di nuovo midollo. La milza

e le ghiandole linfatiche erano discretamente ricche di grossi linfociti, ma nessuna attività da parte dei centri germinali.

Si è inoltre sperimentato un'anitra alla quale col solito metodo si iniettò l'emulsione del midollo di 2 femori di coniglio normale una volta alla settimana per 8 volte, e poi salassata 8 giorni dopo l'ultima iniezione. Il siero venne iniettato nelle vene auricolari di un coniglio di 1800 grammi, robusto, con 6.000.000 di eritrociti, pochi eritrociti con granuli tingibili, e pochi globuli bianchi. Il coniglio ricevette 2+4+6 c. c. di siero di anitra, e dopo 4 giorni dall'ultima iniezione di siero pesava 1850; non era cambiato il numero degli eritrociti, ed erano saliti a 13.600 i leucociti, di cui il 34 °/₀ polimorfi e il 52 °/₀ linfociti. Gli organi del coniglio erano sani, ma il *pancreas Aselii* e il polmone erano distintamente pigmentati: l'animale non era più giovine.

Al microscopio si è trovato che nel midollo esisteva una discreta eritropoesi, pochi gli elementi mononucleati basofili, molti i mielo e leucociti, molti nuclei liberi di megacariociti, rari esempi di fagocitosi da parte di questi ultimi; vasi ampi con molti detriti da distruzione di globuli rossi.

La milza presentava intorno ai follicoli e nella polpa molti accumuli di elementi basofili; e discretamente ricchi ne erano pure le ghiandole linfatiche.

Finalmente, anche un pollo venne preparato al solito modo con midollo delle ossa di coniglio normale. Esso ebbe in tutto, il midollo dei due femori di 5 conigli uccisi espressamente uno per settimana. Il siero del pollo venne iniettato nella vena auricolare di un coniglio di 1800 gr. (4+6+6+6 c. c.), per 4 giorni di seguito, e fu ucciso dopo 4 giorni dall'ultima iniezione. Il reperto fu molto simile a quello fornito da siero di cavia preparata al solito modo.

Infatti, nel midollo delle ossa eravi una ricchissima eritropoesi; discretamente numerosi i mononucleati basofili con poca plasmolisi; non abbondanti i mielo o i leucociti polimorfi. I megacariociti giovani, con frangie alla periferia, con mantello protoplasmatico omogeno colorato vivamente in rosso come i mononucleati; molti nuclei grandi picnotici liberi.

La milza era in istato di molta attività; sia alla periferia degli elementi, sia nei cordoni della polpa vi erano molte cellule grandi basofili, e anche nel centro germinale dei follicoli se ne trovavano di grandi e di piccoli. L'attività delle ghiandole linfatiche era discreta.

Oltre a questa serie d'esperienze, un'altra se ne fece nell'intento di produrre un siero splenotossico. A tal fine si iniettava l'emulsione di una o di mezza milza di coniglio nella cavia, o nel pollo. Fin'ora non si ebbe agio di estendere queste esperienze anche all'anitra e all'oca.

La milza di coniglio nella cavia ha dato un risultato incostante, ma non privo d'interesse.

Le cavie bisogna sorvegliarle e non caricarle di eccessiva quantità di emulsione splenica perchè facilmente ne muoiono di marasma. È quindi utile di servirsi di cavie robuste di *5* a *600* grammi, preferibilmente maschi. Quasi tutte subiscono una notevole diminuzione di peso durante la preparazione che raggiunge anche i 120 gr.

Un coniglio robusto di 1500 grammi fu iniettato nella vena auricolare con 2+3 c. c. di siero di cavia, cui era stata iniettata una volta la settimana per 4 settimane di seguito, l'emulsione di una milza intera di coniglio. Un'altra cavia preparata parallelamente nel medesimo modo, morì spontaneamente di marasma. La cavia sopravissuta pesava inizialmente 560, e quando fu salassata ne pesava 490. Non si sono ricavati che 5 c. c. di siero, che vennero iniettati in parti uguali per 2 giorni di seguito. Il coniglio fu sacrificato dopo 3 giorni dall'ultima iniezione, e se ne ebbe il reperto seguente:

Milza turgida polposa; *pancreas Aselii* piccolo pigmentato; midollo delle ossa abbondante e congesto. Il sangue circolante aveva acquistato molti eritrociti a granuli colorabili col rosso neutro e col cresile; era iperleucitotico e presentava anche molte piastrine.

Nelle sezioni, il midollo delle ossa presentava una quantità veramente sorprendente di mononucleati vivamente basofili; inoltre, eravi una vivissima eritropoesi: meno abbondanti i mielo e leucociti polimorfi. I megacariociti non presentavano nulla di particolare, e nulla si rilevava d'im-

portante nella rete vascolare (Vedi fig. I, *B*). La milza presentava grandi accumuli di cellule basofili sia tra i linfociti dei follicoli, sia alla periferia di questi, e intorno ai vasi della polpa (Vedi fig. II); essi presentavano anche delle figure cariocinetiche. Anche le ghiandole linfatiche presentavano una grande ricchezza di grandi linfociti basofili sopratutto nei cordoni e nei seni linfatici.

Un altro coniglio di 1770 grammi ebbe in 3 giorni di seguito 6 c. c. di siero proveniente da una robusta cavia di 650 grammi, che era stata preparata lentamente con 5 mezze milze di coniglio introdotte in 9 volte alla distanza di 8 giorni ciascuna. Poche ore dopo la terza iniezione di siero, il coniglio morì spontaneamente dopo aver perduto in così breve tempo 200 grammi di peso. Il sangue era iperleucocitotico e conteneva molti linfociti. Nel midollo si è trovata una poco intensa eritropoesi, molto abbondanti i mielociti e i leucociti polinucleati, con pochi mononucleati basofili. Abbondanti i megacariociti: dei quali qualcuno era a protoplasma roseo a piccoli blocchetti di protoplasma basofilo colorati vivamente dalla pironina; molti altri erano di color rosso intenso ed omogeneo (Fig. I, *Mg*); altri presentavano il protoplasma colorato intensamente o raccolto intorno al nucleo, o alla periferia dell'elemento o raccolto in figure irregolari sulla superficie dell'elemento (Fig. I, *Mg*). Talora si distaccano i lembi irrregolari di protoplasma basofili, che restano liberi nel campo microscopico. Molto attiva fagocitosi nei megacariociti, alcuni dei quali non erano più rappresentati che da una zona di sottile protoplasma tinto in rosa contenente due o tre leucociti polimorfi, e privi dell'ammasso nucleare centrale. La milza era tutto un lago di sangue, in cui stavano come isole i follicoli malpighiani senza attività produttrice di elementi. Le ghiandole linfatiche presentavano i seni sovracarichi di cellule globulifere freschissime. Nei capillari dei polmoni erano parecchi nuclei di megacariociti, e nei vasi i soliti trombi di detriti di globuli rossi, o accumuli densi di leucociti polimorfi.

Finalmente un terzo coniglio di 1500 grammi fu preparato con 5 c. c. di siero di cavia, cui era stata introdotta 3 volte a distanza di 7-8 giorni ciascuna l'emulsione di mezza

milza di conigli normali uccisi espressamente e constatati sani. Anche la cavia rilevò dei visceri sani. L'iniezione di siero nella vena auricolare fu fatta in 2 giorni di seguito di 2-5 c. c. l'una. Il sangue del coniglio non ha variato costituzione e non presentava nè iperleucocitosi, nè globuli con granuli tingibili. Macroscopicamente il coniglio presentò una milza polposa discretamente grossa e rosea; il midollo delle ossa era molto tenace e sui vetrini presentava piccoli normoblasti picnotici, e diversi mononucleati. Nei tagli si è visto il tipo di midollo gelatinoso, con ampia rete vascolare, scarsità di tutti gli elementi e molti nuclei liberi di megacariociti. La milza congestissima, ma senza attività produttiva di elementi, e così era delle ghiandole linfatiche.

La cavia dunque ha reagito *in tre modi diversi* all'introduzione di milze di conigli apparentemente normali: era pertanto necessario il vedere come avrebbero reagito altri animali.

Un pollo ricevette in 5 settimane 5 milze di coniglio normale ucciso espressamente, indi fu salassato 8 giorni dopo l'ultima iniezione. Il siero rispettivo fu iniettato nella vena auricolare di un coniglio di 1600 grammi, per 3 giorni consecutivi alla dose di 1+2+5 c. c. Il sangue andò leggermente aumentando di eritrociti grandi con granuli tingibili e di globuli bianchi, sopratutto linfociti, ma non molto abbondantemente; l'animale *era diminuito in cinque giorni di 240 grammi di peso.*

All'esame macroscopico si è trovato una milza assai voluminosa, scura, polposa e tenace, di color rosso ribes, il quale sui vetrini presenta molti normoblasti a nucleo picnotico, non molti eritroblasti a nucleo caratteristico reticolato, molti elementi basofili e meno abbondanti leucociti polimorfi. Nei tagli il midollo presenta un aspetto diverso dai precedentemente descritti.

Infatti, nelle parti centrali si trova una uniforme distribuzione di tutti gli elementi. Gli eritroblasti sono abbondanti, ma non tanto come nei midolli da siero leucotossico, ad esempio. I mononucleati con qualche esempio di gemmazione del protoplasma sono troppo abbondanti e così i mielociti e

i leucociti polimorfi. Vi è qualche megacariocito con leucociti fagocitati, ma non molto: così pure si trovano qua e là dei nuclei liberi, ma alla periferia del midollo e nella zona di taglio limitrofa alla periferia si trovano accumuli vari di linfociti e di piccole cellule a protoplasma basofilo, che paiono anch'esse linfocitarie e in rapporto coi linfociti piccoli di cui si colora solo il nucleo. Si trovano più verso il centro dei cumuli più grandi di linfociti di varia grandezza intorno a sezioni di vasi e vi sono pure in essi molte figure cariocinetiche, onde essi appariscono in via di sviluppo.

Tutto ciò dà al midollo un carattere linfocitario, che nessun altro dei midolli suddescritti ha mai presentato in simile grado; che non si vuol tenere calcolo dei piccolissimi nodi linfatici perivasali che casualmente si trovano nel midollo delle ossa di alcuni conigli e dei quali si è fatto cenno più addietro. Nel caso presente l'accumulo era grosso e irregolare di forma, più tutta la corteccia del cilindro midollare era resa evidente dalla diversa colorazione che prendevano rispetto ai normoblasti nei pezzi fissati in liquidi Foà e colorati colla pironina e verde di metile, ma anche erano resi manifesti e spiccavano nei tagli dei pezzi fissati in Zenker e e colorati in ematossilina e eosina.

Le ghiandole linfatiche non presentavano centri germinali attivi, ma una quantità piuttosto abbondante di grossi linfociti basofili in cariocinesi. Nel polmone si notavano molte cellule simili ai mononucleati basofili del midollo e leucociti polimorfi ed elementi col nucleo in carioressi entro i vasi sanguigni.

La milza presentava una grande attività avendo nei follicoli e intorno ad essi come intorno ai vasi della polpa molti cumuli di elementi basofili giovani.

Un'anitra ha ricevuto nella cavità addominale l'iniezione di un'emulsione fatta colla milza fresca di un coniglio appena ucciso. Di 8 in 8 giorni fu ripetuta per altre 4 volte l'operazione. Dopo 5 giorni dall'ultima iniezione l'anitra fu abbondantemente salassata, e il siero limpido che se ne è ricavato venne iniettato epicraticamente nella vena auricolare di un coniglio robusto del peso di grammi 1800, cosicchè questo ricevette $2+2+4+4+4=16$ c. c. di siero complessivamente.

Fissati gli organi ematopoetici nei soliti liquidi e colorati i tagli al solito modo, si è rilevato il risultato seguente: Nel midollo si trovano molto addensati leucociti polimorfi, molti megacariociti poco giovani e molti rispettivi nuclei liberi. Un discreto numero di elementi basofili mononucleati, scarsa eritropoesi e parecchi linfociti sparsi dappertutto, ma specialmente intorno ai vasi. Nella milza i grossi follicoli malpighiani contengono molti linfociti piccoli alternati a molti linfociti grossi basofili. Cumuli dei due elementi si trovano anche lungo i vasi e accanto alle trabecole. Nella polpa si trovano anche diversi leucociti polimorfi in via di regressione. e i loro detriti si osservano trattenuti nelle cellule d'arresto. Nei ganglii linfatici i follicoli corticali sono piccoli con poco movimento produttivo; invece è notevole la quantità di elementi grossi basofili che insieme coi linfociti piccoli compongono i cordoni del parenchima linfatico. In complesso si è osservato la sovraproduzione di elementi linfatici piccoli e grossi in tutti gli organi. ma sopratutto nella milza e nei ganglii linfatici; reperto questo che si distingue da tutti gli altri sopradescritti, ottenuti con sieri emolitici leucotossici e linfotossici.

CONSIDERAZIONI.

Come già ebbi a rilevare più addietro, le iniezioni di sieri normali di animali d'altra specie (pollo, anitra, oca) nel coniglio tendono a produrre la trasformazione gelatinosa del midollo delle ossa come effetto d'intossicazione; il sangue omogeneo, invece, produce qualche volta un esaltamento di funzione eritropoetica. Il siero di coniglio preparato con midollo delle ossa di coniglio normale manifestò il più delle volte anch'esso proprietà tossiche tali da produrre la trasformazione gelatinosa del midollo delle ossa. Questa non è l'effetto di una azione specifica, ma rivela uno stato di grave intossicazione da qualsiasi causa provocata e costituisce una delle note più caratteristiche del marasma.

L'azione del siero proveniente da animali preparati con sangue defibrinato di coniglio (*cavie*, *anitre*, *polli*, *oche*), non

è uguale per tutte le provenienze. Cavie ed anitre diedero sieri eccitanti le funzioni eritro e leucopoetica del midollo. Cordoni densi di eritroblasti di ogni grandezza e in cariocinesi; abbondanti mielociti e leucociti polinucleati; discreto numero di mononucleati basofili; attività secretoria di megacariociti di aspetto giovine, tale era l'aspetto che assumeva ordinariamente il midollo delle ossa sotto l'azione dei predetti sieri. La milza presentava un movimento attivo di formazione di giovani elementi: le ghiandole linfatiche, invece, erano di solito poco attive.

Il siero d'oca ha dato un'azione non eccitante l'eritropoesi e poco la leucopoesi, e questa forse solo indirettamente, in quanto ha determinato lo sviluppo di una forte iperleucitosi del sangue, da cui provenne l'attivissimo movimento fagocitario da parte dei megocariociti e la rigenerazione dei leucociti. Il siero di pollo, infine, ha distrutto fin la sorgente degli eritrociti e non lasciò attivi che i mielociti e i rispettivi leucociti polimorfi. È possibile che moltiplicando le lunghe e brigose esperienze e modificandole di volta in volta si abbiano risultati diversi, ma forse più per il grado d'intensità che per qualità, poichè anche attraverso varie piccole modificazioni dello esperimento si rivela la tendenza particolare di ciascun animale a dare sieri di una determinata azione prevalente.

Diversa fu eziandio l'azione di sieri provenienti da vari animali preparati con emulsione di ghiandole linfatiche di coniglio. Dal siero di cavia si ottennero nel coniglio i risultati più incostanti; infatti, si ebbe su cinque casi tre volte il midollo delle ossa gelatinoso poverissimo di elementi e su due casi si ebbe un midollo indifferente, o la produzione abbondante di tutti gli elementi. In quattro casi, poi, la milza e le ghiandole linfatiche furono indifferenti, e in uno solo si è visto casualmente un po' di movimento cariocinetico nei centri germinali delle ghiandole linfatiche.

La sola oca, che venne sperimentata, ha dato un siero attivissimo, cioè eccitante la produzione di tutti gli elementi del midollo e sopratutto degli eritroblasti, dei mielo e leucociti, con leggero fagocitismo da parte dei megacariociti di

accordo colla discreta iperleucitosi del sangue. Atttività distinta presentava anche la milza, mentre poco attive e indifferenti rimanevano le ghiandole linfatiche.

Le due anitre preparate con *pancreas aselii* di coniglio hanno dato un siero fortemente emolitico, e ne derivò nel midollo di coniglio una sorprendente attività eritropoetica, e anche un'abbondante formazione di tutti gli altri elementi; sopratutto dei mielo e leucociti. La milza conteneva copiosa formazione di cellule giovani a protoplasma basofilo sul tipo plasmacellulare.

Il pollo, infine, diede un siero pure eccitante le funzioni del midollo delle ossa, il che si rilevava nelle parti centrali dello stesso, mentre alla periferia tendeva alla degenerazione gelatinosa. In complesso ciò che più risulta da queste esperienze è *il valore fortemente emolitico, e molto eccitante le funzioni midollari e particolarmente la eritropoesi che acquista il siero eterogeneo di animali preparati con una pura emulsione di ghiandole linfatiche, per sè stessa poverissima o mancante di sangue.* La milza risponde a questo siero entrando essa pure in attività produttiva di elementi giovani e basofili, mentre *poco o punto reagiscono le ghiandole linfatiche stesse, i cui centri germinali non presentano, o scarsamente, l'attività produttiva.*

Costante ed essenziale è il risultato che si ebbe nel coniglio con siero di cavia preparato con midollo di coniglio, ossia col così detto siero leucotossico. Anche in questo caso l'esaltamento dell'eritropoesi era il fatto principale, come nell'impiego dei sieri emolitici da sangue eterogeneo, ma nei conigli preparati con sieri leucotossici eravi di saliente *il particolare eccitamento produttivo e funzionale di mononucleati basofili*, i quali erano numerosi, ed emettevano dal loro corpo delle gemme e propaggini di protoplasma, che abbondantemente si trovavano libere nel campo microscopico. Anche i mielo e i leucociti erano abbondanti, e i primi frequentemente in mitosi, i megacariociti erano giovani e vivamente basofili. Amplissima la rete vascolare con accumuli di detriti di globuli rossi sopratutto e probabilmente anche di globuli bianchi. In tutti questi conigli la milza e le ghiandole linfatiche erano

ricchissime di giovani elementi basofili con figure mitotiche. È singolare il contrasto che le ghiandole linfatiche presentano fra centri germinali, che sono presso a poco a riposo e i cordoni midollari, i quali al pari della periferia dei follicoli corticali, presentano accumuli grandi di grossi linfociti basofili con figure cariocinetiche; molti di tali elementi riempiono, eziandio, seni linfatici. Colla miscela di pironina e metil verde, si distingue molto facilmente la parte che prendono i linfociti piccoli e quella dei linfociti grossi predetti. I primi sono rappresentati dal loro nucleo tinto in azzurro; gli altri dal loro abbondante protoplasma colorato vivamente in rosso dalla pironina, mentre il nucleo è tinto in violetto. In nessuno degli esperimenti fatti con sieri linfotossici, e neppure con quelli fatti coi sieri da sangue eterogeneo, le ghiandole linfatiche hanno mai presentato una così grande ricchezza di elementi grandi basofili in attività formativa, come nei conigli trattati con sieri leucotossici. Per certi effetti sugli animali *non è indifferente l'adoperare ghiandole linfatiche a midollo delle ossa onde ottenere del siero leucotossico.* Le prime per il coniglio possono non rendere nulla, o dare dei sieri che producono la degenerazione gelatinosa del midollo delle ossa; il secondo, produce, è vero, gli effetti di un siero emolitico, ma anche eccita la funzione leucopoetica, con qualche differenza rispetto a quello che fanno i sieri da sangue eterogeneo, in quanto quello sovreccita di preferenza i mononucleati basofili nel midollo delle ossa, ma sopratutto in quanto eccita la produttività di elementi splenici e linfatici, come non si ottiene da sieri linfotossici di cavia, nè da sieri di cavia preparati solo con sangue defibrinato di coniglio.

Importante fu il risultato ottenuto coi sieri di oche preparati con midollo di coniglio, in quanto su vari conigli normali e a dosi differenti potè produrre la completa trasformazione gelatinosa del midollo delle ossa, lasciando indifferenti la milza e le ghiandole linfatiche. Da altre oche preparate con minor quantità complessiva di midollo delle ossa di coniglio, si ebbe non solo l'eccitamento parziale delle funzioni del midollo, ma ancora una tendenza alla trasformazione gelatinosa alla periferia, e l'iperleucocitosi del sangue

con fagocitismo megacariocitico e trasporto embolico di nuclei megacariocitici nel polmone. E curioso il reperto della scarsa reazione che ha dato il siero d'oca, già stata abbondantemente salassata dopo la preparazione con midollo di coniglio, e poi ripresa con altre tre iniezioni di midollo di coniglio per settimana. Parrebbe che il salasso avesse tolto all'oca la facoltà di reagire vivamente a nuove iniezioni di midollo delle ossa, dopo la prima volta, sebbene l'animale fosse aumentato di peso.

L'anitra e il pollo diedero sieri leucotossici attivi, presso a poco come quelli della cavia.

Le esperienze intese a produrre sieri splenotossici non furono numerose, ma anch'esse diedero risultati interessanti. La milza del coniglio nella cavia ha originato dei sieri, che hanno agito in modo diverso sopra i tre conigli da me esperimentati.

Un caso fu caratterizzato dalla grande produzione, veramente eccezionale, di mononucleati basofili nel midollo delle ossa, accumulati intorno ad una densa raccolta di eritroblasti. Inoltre la milza e le ghiandole linfatiche erano esse pure ricchissime di elementi grandi e basofili.

Un altro caso finì troppo presto perchè il coniglio non resistette a più di due iniezioni di siero e alla terza morì spontaneamente con rapida diminuzione di peso, e con un reperto diverso dal primo. Un terzo caso, da ultimo, finì colla produzione di un midollo delle ossa gelatinoso.

Il siero del pollo, preparato con milze di conigli normali ha dato una iperleucocitosi prevalentemente linfocitaria, e una quantità piuttosto abbondante, ma non eccessiva, di grossi eritrociti a granuli nel sangue circolante; non produsse un midollo delle ossa a tipo prevalentemente eritro o leucopoetico, come si ebbe, ad esempio, coi sieri leucotossici ottenuti col midollo delle ossa, ma piuttosto diede un midollo *a tipo linfocitario* per la quantità ed estensione di accumuli di linfociti in attività di moltiplicazione, che si notavano in ogni sezione. Analogo risultato si ebbe dal siero di anitra preparata con ripetute iniezioni di emulsioni di milza di coniglio nella cavità addominale. In tutti gli organi ematopoetici del coniglio nel quale fu iniettato il siero predetto

era notevole la ricchezza di linfociti piccoli e grandi. Era del pari notevole in questi casi la ricchezza linfocitaria che presentava il sangue circolante del coniglio operato. Il siero predetto produsse anche una notevole iperleucitosi con abbondante trasporto embolico nel polmone di leucociti e di nuclei liberi di megacariociti.

La milza e le ghiandole linfatiche presentarono una forte quantità di grossi linfociti basofili e scarsa o mancante la proliferazione nei centri germinali. Nella milza erano copiosi gli accumuli delle giovani cellule basofili intorno alle diramazioni vascolari e accanto alle trabecole, mentre le lacune venose erano turgide di sangue, e qua e là si trovavano grosse cellule d'arresto con detriti cellulari, o frammenti di nuclei. Se confrontiamo questo risultato con quello ottenuto da introduzione nel pollo di emulsione di ghiandole linfatiche di coniglio, ne vediamo subito la differenza, poichè il midollo delle ossa non ha presentato in questo caso il carattere linfatico, sibbene esso tendeva a convertirsi in midollo gelatinoso, e solo nelle parti centrali presentava una certa attività eritro e leucopoetica. E anche differente da entrambi questi reperti è la reazione data dal pollo all'iniezione di emulsione di midollo delle ossa di coniglio normale, avendo esso reagito a un dipresso come la cavia, producendo cioè una ricca eritropoesi e una discreta produzione di mononucleati basofili con plasmolisi. Data l'equivalenza degli elementi midollari, splenici o linfatici ammessa da vari autori che hanno tentato la produzione di sieri così detti leucotossici, equivalenza dimostrata sopratutto *in vitro* in quanto i detti sieri di provenienza splenica o linfatica o midollare sono nocivi alla integrità del protoplasma dei leucociti ottenuti da essudati appositamente provocati, si sarebbe potuto attendere un risultato uguale dall'introduzione degli elementi di uno qualunque dei predetti organi in un medesimo animale, ma in realtà gli effetti furono alquanto diversi, il che lascia supporre che possa intervenire qualche causa atta a modificare il reperto, sia per la presenza e per l'azione di altre sostanze contenute negli organi adoperati, sia per una particolare reazione che un dato animale presenti.

Così il midollo delle ossa di coniglio in coniglio ha dato sieri, che tendevano a produrre la degenerazione gelatinosa del midollo delle ossa, generando uno stato marasmatico nell'animale operato. Invece, lo stesso midollo di coniglio in cavia e in anitra diede un siero ad azione vivamente stimolante la funzione ematopoetica e leucopoetica del midollo. Vedemmo l'oca, a sua volta, dare un siero che produceva la degenerazione gelatinosa del midollo, oppure che in parte eccitava l'eritro e la leucopoesi e in parte tendeva pure alla trasformazione gelatinosa del midollo; oppure, infine, un siero di moderata stimolazione delle funzioni del midollo, però con diffusione di parecchi megacariociti (nuclei liberi), dopo che l'oca fu salassata e ripreparata con midollo di coniglio. Il siero tratto da animali preparati con sangue eterogeneo diede pure risultati diversi secondo gli animali. Cavie e anitre diedero un siero vivamente eccitante le funzioni midollari e sopratutto la eritropoetica e la produzione di mielo e leucociti polimorfi, essendo la mononucleosi meno intensa di quella che si ottiene col siero da midollo delle ossa: ma l'oca diede in tre casi un siero che produceva una intensa iperleucitosi ed una grande attività fagocitaria dei megacariociti nel midollo, la cui attività eritropoetica era, invece, molto scarsa, come quasi mancante era la mononucleosi. E un tipo ancora diverso dai precedenti diede il siero di pollo trattato con sangue di coniglio, inducendo esso la produzione di un midollo delle ossa quasi solo rappresentato da un cumulo di leucociti polimorfi e di megacariociti fagocitanti, con qualche raro residuo di normoblasti picnotici e di mononucleati.

E così si è visto lo stesso animale, il coniglio, che dà un midollo gelatinoso con siero di coniglio preparato con midollo delle ossa omogenee, e dà pure un reperto variabile colla introduzione di siero di cavia preparata con ghiandole linfatiche di coniglio, ma tuttavia tendente alla conversione gelatinosa del midollo delle ossa. Parimenti il coniglio porge reperti diversi, secondo i casi, con sieri di cavia preparata con milza di coniglio, e si ha dal pollo e dall'anitra un siero splenotossico diverso da quello che rende la cavia, almeno da quanto è lecito arguire dai due esperimenti finora tentati.

Diversa è l'azione dei varii parenchimi, diversa è la reazione dei singoli animali, e a ciò si aggiunge che non un reperto, tranne quello forse che si ottiene dal siero splenotossico è tale da potersi definire assolutamente specifico e caratteristico esclusivamente di un dato siero proveniente da un determinato organo.

L'eccitamento alla produzione dei mononucleati basofili e della rispettiva plasmolisi si ha preferibilmente da sieri ottenuti col midollo delle ossa, ma talora è anche forte coi sieri splenotossici e non manca col siero di sangue eterogeneo. L'eritropoesi è ottenibile in grande esaltazione con sieri prodotti mediante i parenchimi, anche se non sono ricchi di sangue come quello dei gangli linfatici.

Fu particolarmente sull'anitra e sul pollo che i gangli linfatici di coniglio manifestarono una grande capacità di generare dei sieri fortemente emolitici, proprietà che non può certo essere attribuita allo scarsissimo sangue che essi contengono. La presenza di linfociti sembra essere favorita nel midollo delle ossa da sieri linfotossici e splenotossici: tuttavia un responso sicuro non si dovrebbe esprimere che dopo assai più esperimenti di quelli che abbiamo fatto noi, poichè certi reperti di tessuto linfatico nel midollo delle ossa di conigli potrebbero anche essere legati alla speciale costituzione dell'animale adoperato, piuttosto che agli effetti del siero in essi introdotto.

Come avviene che l'emolisi non sia propria dei soli sieri, che provengono da animali trattati con sangue eterogeno, ma anche di quelli che provengono da animali trattati con diversi parenchimi, sieno essi ricchi di sangue come il midollo delle ossa e la milza, sieno essi poverissimi di sangue come le ghiandole linfatiche, così è dell'azione leucopoetica che certi sieri eccitano nel midollo e che può essere l'effetto indiretto di una forte iperleucitosi da quelli prodotta nell'animale adoperato. Ciò, ad esempio, si vide sopratutto con siero di oca e di pollo, ottenuti coll'introduzione in essi di sangue o di midollo delle ossa di coniglio. Ma un'iperleucitosi ed i relativi effetti sul midollo si sono pure riscontrati in uno dei tre conigli trattati con siero splenotossico di cavia, e che è

morto spontaneamente alla terza iniezione di siero con forte e rapida diminuzione di peso.

Ora è chiaro che all'azione emolitica e all'azione iperleucocitotica di sieri di varia provenienza, il midollo delle ossa di coniglio reagisce sempre ad un modo: cioè esagerando l'eritropoesi nel primo caso, e accumulando molti leucociti poliformi che vengono in parte fagocitati, e talora molto attivamente, dai megacariociti con successivo trasporto embolico dei nuclei rispettivi nel polmone, nel secondo caso. Questi reperti, che talora possono costituire la sola variazione presentata dal midollo delle ossa di un dato animale, non rappresentano evidentemente nulla di specifico, onde la reazione biologica sotto questo riguardo avrebbe un valore molto limitato. Ma se abbiamo accennato ad una leucopoesi midollare che si verifica in rapporto con una iperleucitosi del sangue, dobbiamo però aggiungere che essa non va confusa colla complessa leucopoesi attivamente indotta da iniezioni di sieri ottenuti con sangue, o con midollo, o con milza, o con ghiandole linfatiche eterogenee sopra alcuni animali. In questi casi vi ha, colla presenza di molti mielociti granulosi anche in via di moltiplicazione, *la produzione abbondante di cellule mononucleate che, nelle comuni iperleucitosi, ordinariamente è più scarsa, e può anche mancare, essendo la produzione dei mononucleari indipendente da quella dei leucociti polimorfi.*

Le cellule mononucleate nei casi predetti non solo si moltiplicano per cariocinesi, ma si presentano con protoplasma molto abbondante, assai intensamente basofilo, ed emettono gemme o frammenti di sostanza protoplasmatica, quasi ciò fosse dovuto ad uno stimolo nutritivo, ad un eccesso di formazione. È in questi casi anche che i megacariociti esagerano la loro nutrizione, onde ne vediamo con protoplasma corticale fortemente basofilo, che riveste uno strato interno meno tingibile del primo, e alla periferia dell'elemento fuoriesce quasi fosse un prodotto di secrezione, una sostanza frangiata o reticolata omogenea e sottilissima (Howell). Invecchiando l'elemento, il protoplasma basofilo corticale non è più omogeneo, ma si spezza in zolle o in blocchi sul protoplasma roseo in-

terno, onde acquista, come si è detto, l'aspetto del corpo tigrato delle cellule nervose (Nissl), ed alla fine scompare interamente. Azione secretoria esagerata sembrano presentare in questi casi i megacariociti, i quali, in condizioni anche del tutto diverse, come ad esempio in qualsiasi stato iperleucitotico del sangue, esercitano una viva azione fagocitaria.

Non è certo che i nuclei si rendano liberi solo dopo la distruzione del protoplasma fagocitante; talora sembra che il protoplasma sia distrutto da sostanze tossiche e che i rispettivi ammassi nucleari intensamente tingibili rimangano liberi fra gli elementi. In questi casi è quasi immancabile, come già si è accennato, il reperto di emboli da nuclei megacariotici nei capillari del polmone, ove si accumulano anche altri elementi midollari, compresi i mononucleati basofili.

In conclusione, di caso in caso, la reazione del midollo delle ossa *deve essere valutato, tenuto conto dell'azione emolitica e dell'azione iperleucitotica di un dato siero di qualsiasi provenienza, prima di pronunciarsi sopra un'azione eventualmente specifica citotossica di una precisa e determinata provenienza.*

In quanto alla reazione che ai sieri citotossici adoperati opposero la milza e le ghiandole linfatiche, conviene arrestarci un momento.

La milza di coniglio adulto normale non è di solito molto ricca di elementi, e vi prevalgono elementi vecchi di cui si colora facilmente il nucleo circondato da uno scarso protoplasma. Se la milza è eccitata dall'azione di qualche sostanza, allora o si vedono entrare in attività proliferante i centri germinali, oppure si vedono addensarsi intorno ai follicoli, e intorno alle diramazioni di piccoli vasi e alle trabecole per tutta la polpa degli elementi grossi a protoplasma vivamente basofilo, a nucleo ricco di cromosomi: insomma, delle cellule a tipo plasmacellulare.

Anche là dove vi ha rigenerazione di polpa splenica, come nella milza di tifosi in quinta e sesta settimana (Vedi Foà, *Sulla colorazione dei b. tifosi nei tessuti e sulla rigenerazione della polpa splenica*, « Atti della R. Accademia di Medicina di Torino », luglio 1905) si trova che la polpa non è quasi

da altro rappresentata che da cumuli di grossi elementi basofili. Ora, nelle milze degli animali trattati sopratutto con sieri leucotossici (d'origine midollare) o splenotossi, si trovano abbondanti i grossi elementi basofili anche spesso in cariocinesi, sia fra i piccoli linfociti dei follicoli malpighiani sia alla periferia di questi, sia intorno ai vasi della polpa, e tali cumuli sono tanto più appariscenti, sopratutto nei pezzi fissati in liquido Foà e colorati colla pironina e verde di metile, in quanto i cordoni della polpa non sono molto grossi, e le lacune venose che essi circoscrivono sono molto larghe e rigurgitanti di globuli rossi.

Le ghiandole linfatiche, e più specialmente il gruppo di esse che costituisce il *pancreas Aselii*, non reagiscono sempre parallellamente alla milza. Vi sono molti casi in cui la milza apparisce più attiva che non le rispettive ghiandole linfatiche. Anche in queste è evidente il contrasto tra attività dei centri germinali, e proliferazione di grossi linfociti basofili nei cordoni e nei seni linfatici. La prima è rarissima a trovarsi: assai scarse vi sono le figure mitotiche: invece, particolarmente nelle ghiandole di conigli trattati con sieri leucotossici (da midollo delle ossa), e in quelle trattate con sieri splenotossici, si rileva l'addensamento intorno ai follicoli corticali e tra i piccoli linfociti che li compongono, e lungo i cordoni del parenchima, e talora abbondantemente nei seni linfatici, o in assoluta prevalenza o mescolati con piccoli linfociti, i grandi elementi a ricco protoplasma basofilo e spesso col nucleo in cariocinesi. *Questa attività di elementi basofili coincide nella milza, nelle ghiandole linfatiche e nel midollo delle ossa.* Probabilmente l'origine e la biologia degli elementi grossi basofili linfocitari sono indipendenti da quelle dei piccoli linfociti, i quali non presentano spesso variazione, quando gli altri, invece, reagiscono vivamente. I sieri linfotossici di cavia non irritano le ghiandole linfatiche di coniglio, se preparati col *pancreas Aselii* di coniglio, e poco, ossia meno di quel che facciano sulla milza e sul midollo delle ossa, agiscono anche i sieri linfotossici di oca, anitra e pollo.

L'esame dei preparati su vetrini e quello dei tagli non mi hanno mai consentito in nessun caso di dimostrare l'esi-

stenza di forme di passaggio fra elementi mononucleati basofili e mielociti granulosi. In queste mie ricerche l'impressione costante che ho ricevuto è che i mononucleati del midollo sieno realmente elementi distinti e separati dai mielociti. Questi ultimi, di fronte alla pironina e verde di metile si diportano sempre diversamente dai primi, perchè il loro protoplasma è rosa pallido e il loro nucleo è azzurro; invece il protoplasma dei mononucleati è vivamente tinto in rosso e il loro nucleo è violetto. Nè col metodo citato, nè con quello di Giemsa sono riuscito a differenziare in modo sicuro i mononucleati del midollo dalle grosse cellule basofili delle ghiandole linfatiche, salvo, forse, per la forma che tende ad essere più regolarmente rotonda nei grossi linfociti e più irregolarmente nei mononucleati del midollo, e per l'aspetto spongioso che talora prende il protoplasma dei grossi linfociti nei quali assai più di raro che nel midollo si vedono i fenomeni di plasmolisi, e lo stesso dicasi delle giovani cellule basofili della polpa splenica in confronto cogli elementi predetti. A me pare che fra gli elementi suddescritti dei tre organi ematopoetici vi sia una grande affinità, se anche non sono tra loro identici, e spesso *rispondono simultaneamente colla loro aumentata attività ad un medesimo stimolo che circoli nel sangue.*

È notevole che in tutte le milze, anche rese attive, dei conigli da me esaminati non ho mai trovato produzione locale di megacariociti, fatto che era, invece, immancabile nelle milze di cavie da me trattate con proteine di *b. coli* (Vedi Foà, *La colorazione dei bacilli del tifo, ecc., ecc.*, l. c.). I nuclei liberi dei megacariociti midollari del coniglio si trasportano preferibilmente nei capillari del polmone. Rara era nei nostri casi la presenza di normoblasti nella polpa splenica, trasportati evidentemente per mielocinesi col sangue e depositati nella milza, ove di raro assai furono trovati proliferanti e in iscarso numero. *In nessuno dei casi suddescritti fu trovato neppure il più lontano accenno alla così detta trasformazione mieloide della milza* (Dominici).

I risultati complessivi ottenuti da queste numerose e complicate ricerche non sono così uniformi e caratteristici come

si sarebbe potuto attendere, dato il concetto che eravamo avviati a formarci della rigorosa specificità delle citossine. Con ciò non vogliamo asserire che non si esercitino delle azioni caratteristiche dai sieri che si ottengono con vari parenchimi. L'attività *mononucleare* che destano nel midollo i sieri emolitici e leucotossici, e sopratutto il prevalente carattere *linfocitario* che assumono la *milza*, le *ghiandole linfatiche e lo stesso midollo delle ossa sotto l'azione dei sieri splenotossici*, dimostrano che oltre agli effetti che sogliono seguire l'emolisi di qualunque provenienza, e la iperleucitosi, ne esistono altri prodotti da sieri che agiscono in modo particolare sopra alcuni determinati elementi, dando agli organi ematopoetici un aspetto morfologico caratteristico. Ma se tutto ciò che siamo venuti concludendo fin qui, riguarda effetti ottenuti sopra un determinato animale, cioè sul coniglio, sarebbe arrischiato il ritenere che operando negli identici modi e nelle identiche circostanze sopra un animale di altra specie, si otterrebbero sicuramente gli identici risultati suddescritti. I fatti che abbiamo descritto lasciano ritenere che le variazioni che possono presentare rispettivamente le varie specie di animali sieno molteplici. Molti, infatti, furono i risultati imprevisti, i quali attestano *la diversa reazione che le varie specie d'animali manifestano verso gli stessi elementi parenchimatosi in esse introdotti;* tuttavia le descritte esperienze possono servire sia a dare eventualmente ragione di alcuni reperti spontanei offerti dagli organi ematopoetici, colla conseguente ripercussione sul sangue circolante e sulla nutrizione generale, sia ad evitare il pericolo di *schematizzare troppo in base a preconcetti teorici l'azione di alcune sostanze introdotte in organismi eterogenei.*

BIBLIOGRAFIA

C. Zenoni, *Sulle alterazioni nelle ghiandole linfatiche dovute ad alcuni sieri eterogenei*, « Gazzetta Medica di Torino » N. 41, 1898.

Id., *Di una nuova forma di anemia sperimentale da sieri tossici.* « Atti dell'Accad. di Medicina di Torino » luglio 1899.

Metschnikoff. *Études sur la resorption des cellules*, « Annales de l'Institut Pasteur », T. 13, 1899.

Delezenne, *Contribution à l'étude des serums antileucocitaires, etc.*, « C. R. de l'Acad. de Sc. » 1900, T. 130.

Besredka, *La leucotoxine et son action sur le système leucocytaire*, « Ann. Inst. Pasteur », 1900, T. 14.

Funck, *Das antileucozitäre Serum*, « Centrablatt f. Bacteriologie », I, A. 1900, 27.

Flexner, *The Pathology of lymphotoxic and myelotoxic intossication*, « Univ. of. Penna medical Bulletin », Vol. XV, N. 9, 1902.

Gladin, *Ueber den Einfluss der Injection des leukotoxischen Serums auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes*, « Bolnitchnaja Gazeta Botkina », 1901. Riassunto nel.

Dr H. Sachs. *Die cytotoxine des Blutserums*, 1903, I. « Biochemiches Centrallblatt ».

Cantacuzène. *Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges*, « Ann. d. Inst. Pasteur », T. 14, 1900.

Y. Fukukara, *Zur Kenntnis d. wirkung d. hämolytischen Gifte im Organisme*, « Ziegler's Beiträge », Bd. 53, 1904.

Sulli, *Sul siero mielotossico*, « Riforma Medica ». N. 11, 12. Anno XVIII. Napoli.

H. Roger et O. Josuè, *La moelle osseuse.*

Cornil et Ranvier, *Manuel d'hystologie pathologique*. T. 2. *Sang et moelle osseuse* (Dominici).

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

Figura 1.

Figura schematica del midollo delle ossa divisa in quattro segmenti raffiguranti 4 tipi diversi di midollo, fissato nel liquido di Foà (sublimato Müller) e colorato colla miscela di pironina e metylvioletto (Pappenheim).

Mn — Mononucleati con viva reazione basofila mediante la pironina.

Mn' — Gemma staccata dalla periferia di un mononucleato.

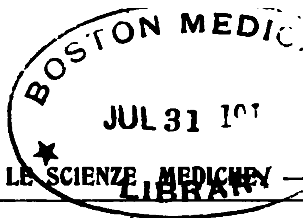
Mg — Megacariocito giovine vivamente basofilo.
Mg⁰ — Frammento di protoplasma basofilo staccato dalla periferia del megacariocito.
Mg¹ / *Mg²* Megacariociti in cui la parte basofila del protoplasma si è frammentata in blocchetti e rimane uno strato protoplasmatico più profondo colorato in roseo.
Mg³ — Resto protoplasmatico di un vecchio megacariocito senza nucleo.
Mg⁴ — Megacariocito contenente resti di leucociti polimorfi fagocitati.
nl — Nucleo libero gigantesco di un megacariocito.
Mi — Mielociti il cui protoplasma si colora in rosa colla pironina.
Lp -- Leucociti polimorfi la cui reazione colorante è identica a quella dei mielociti.
n — Normoblasti (nella parte centrale di questo segmento sono raffigurati anche dei piccoli elementi a nucleo violetto punteggiato e a scarso protoplasma roseo (linfociti).
v — Vasi sanguigni con avanzi di gl. rossi e con detriti derivanti dal loro disfacimento.

I singoli elementi sono ancora raffigurati separatamente a fianco della figura *T*, colle stesse lettere.

In *A* è il segmento di midollo che raffigura la prevalente funzione eritropoetica.
In *B* è il segmento di midollo che raffigura la prevalenza di mononucleati basofili con gemmazioni.
In *C* è il segmento di midollo che raffigura il prevalente deposito di leucociti polimorfi col rispettivo fagocitismo da parte dei megacariociti (nella iperleucitosi).
In *D* è il segmento di midollo che raffigura la prevalente quantità di mielociti e dei rispettivi leucociti polimorfi (ad esempio, qualche giorno dopo che sia cessato uno stato d'iperleucitosi nel sangue).

FIGURA II.

Sezione schematica di milza in cui sono raffigurati i follicoli Malpighiani (*a*) con abbondante accumulo periferico di cellule più grandi dei linfociti e aventi un roseo protoplasma vivamente basofilo (*b*). Accumuli di questi ultimi elementi trovansi intorno ai vasi e alle trabecole, e costituiscono quasi tutto ciò che vi ha di polpa splenica. Le lacune venose (*c*) sono piene di sangue; *a' b'* linfociti e cellula basofila similplasmacellula.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXX. N. 2.

Laboratorio di Patologia Generale della R. Università di Torino
Direttore Prof. B. Morpurgo

Dott. **RAFFAELLO GIANI**
Libero docente di Patologia speciale chirurgica

Contributo sperimentale alla genesi della cistite cistica

(Tav. II-III)

Se ormai gli autori tutti convengono sul quadro da tracciarsi quando si parli della cosidetta « cistite ed ureterite cistica », il loro accordo si dilegua subito allorchè si voglia risalire dalla descrizione delle alterazioni anatomo-patologiche alla interpretazione loro ed al loro meccanismo di origine.

Il primo che dette una descrizione istologica particolareggiata di tale forma morbosa, il Litten, credè di dover mettere in rapporto le numerose e svariate cisti trovate nella parte più alta dell'uretere, sia con otricoli ghiandolari più o meno fortemente dilatati dal secreto stagnante per obliterazione del loro dotto escretore, sia con una ritenzione di liquido nelle cripte mucose, trasformatesi in vere e proprie cavità chiuse, per il coalito dell'orlo epiteliale di rivestimento al loro punto d'imbocco. Con Litten convennero pure il Chiari, il Barth, il D'Aiutolo ecc. Questi anzi, sottilizzando, indica il modo di riconoscere o l'una o l'altra derivazione delle cisti, le quali, secondo quello che Egli afferma, ripeterebbero una origine ghiandolare, se rotonde, regolari, e a contenuto mucoso; da serramento di cripte, se invece irregolari e a contenuto sieroso.

Ma l'esistenza di ghiandole sia nell'uretere, sia nella ve-

scica era negata dai più, mentre nell'uno e nell'altra veniva messa in evidenza da Brunn una particolarità di struttura consistente in speciali accumuli cellulari situati negli strati più profondi del rivestimento mucoso epiteliale o da questo staccati e liberi nella sottomucosa, disseminati indifferentemente lungo le vie escretorie renali, dalla pelvi al collo vescicale; cumuli cellulari più spesso solidi, talora leggermente scavati al centro, i quali vanno appunto sotto il nome di nidi epiteliali (Epithelnester) di Brunn. Su queste particolarità, che il Brunn aveva potuto rilevare nei bacinetti renali, negli ureteri e nella vescica di due giustiziati, e che pure il Limbek aveva intravisto, senza afferrarne l'importanza, qualche anno avanti di lui, portò tutta la sua attenzione il Markwald, ed in seguito ad accurate ricerche eseguite su ben settecento cadaveri di ogni età, venne alla conclusione che tali nidi epiteliali sono frequentissimi, e non limitati a nessun punto speciale sia dell'uretere sia della vescica. Spesso numerosissimi negli individui un po' in là con gli anni, sono invece poco frequenti ed isolati nei neonati; hanno il loro punto di partenza dagli strati profondi dell'orlo mucoso cellulare, e si affondano a zaffi, ora indivisi, ora suddivisi, nel lasso connettivo sottomucoso.

Ed alla presenza appunto di siffatte speciali formazioni sarebbe strettamente legata, secondo Limbeck, Brunn, Markwald, Aschoff, Lubarsch, Ribbert, Stoerck, Parodi, Simelew, ecc., la comparsa della cosidetta cistite ed ureterite cistica; come il suo ulteriore svolgimento andrebbe di pari passo coll'evolversi degli Epithelnester di Brunn. I quali però, solo secondo Markwald, a cui si associa anche Parodi, dovrebbero sempre in un periodo più o meno lungo, all'infuori di un qualunque fatto infiammatorio e solo per una peculiare predisposizione insita nei loro elementi, andare incontro ad un progressivo rammollimento centrale, per trasformarsi in ultimo in altrettante cisti; mentre secondo gli altri a rendere possibile, o in ogni modo ad agevolare molto la trasformazione dei nidi epiteliali di Brunn in vere e proprie formazioni cistiche, dovrebbe sempre concorrere un fatto flogistico di discreta intensità e di più o meno lunga durata.

Da questa concezione degli autori sopra ricordati, secondo la quale la cistite e la ureterite cistica troverebbero in condizioni anatomiche locali preesistenti, con l'intervento o meno di un attivo processo infiammatorio, la loro ragione di essere, si scosta completamente il Kahlden, che illustra e commenta, facendo sue, le idee già espresse da Eve, Silcock, Bland Sutton, Clarke, Pisenti, ecc. nella interpretazione che egli dà di due casi occorsigli al tavolo anatomico di ureterite cistica. Il Kahlden sostiene nel suo poderoso studio sullo argomento che le formazioni cistiche sono alla dipendenza immediata di speciali parassiti (sporozoi), i quali, fissatisi fra le cellule di rivestimento della mucosa ureterale e vescicale e moltiplicandovisi, ne stimolerebbero la proliferazione, e si avrebbe così prima delle masse epiteliali solide, poi, per rammollimento centrale di queste, delle vere e proprie cisti nelle quali prenderebbero posto gli stessi sporozoi.

Dionisi, nel riferire su tre casi da lui studiati di ureterite cistica, afferma non essere possibile dimostrare con sicurezza la natura parassitaria di molte formazioni che si incontrano nel contenuto cistico e che a prima giunta impongono realmente per parassiti; le cisti poi egli le mette in rapporto con neoformazioni adenomatose infiammatorie, quali si hanno nella mammella, nel fegato, nei reni, nell'intestino, e che subiscono la degenerazione colloide, a prevalenza prima nel centro della neoformazione, e poi nelle parti periferiche.

Questa discordanza di opinioni sulla patogenesi della cistite ed ureterite cistica che domina tuttora, è facilmente spiegabile, se si pensi che tali forme morbose, oltre ad essere discretamente rare, non sono per di più che reperti accidentali del tavolo anatomico: e d'altro canto non sembrava possibile indicare a *priori* la via per la quale si sarebbe potuto sperimentalmente arrivare a portare un po' di luce sulla dibattuta questione.

E fu appunto un reperto meramente accidentale per le esperienze che avevo fra mano, quello che mi persuase della possibilità di riprodurre sperimentalmente un quadro anatomico corrispondente a quello della cistite cistica.

Gli esperimenti i quali mi hanno dato modo di seguire nei suoi particolari lo svolgersi del quadro che ora andrò tracciando, erano ordinati a mettere in evidenza la possibilità o meno di ottenere nel coniglio un'ascesa dalla vescica al rene lungo l'uretere di bacilli tubercolari vivi e virulenti, mediante un soggiorno prolungato in essa di questi (1).

Accennando solamente a quello che più direttamente riguarda l'argomento in parola dirò che l'esperimento consisteva essenzialmente in questo: cistotomia soprapubica ampia: introduzione in vescica di un tubo di celloidina della grossezza di un centimetro e mezzo per mezzo centimetro circa carico di bacilli tubercolari; sutura immediata alla Lambert della ferita vescicale con catgut. La guarigione della ferita laparotomica seguiva regolarmente per primam. La sutura della vescica riuscì sempre a perfetta tenuta, e l'emissione di urina avveniva liberamente anche nelle prime ore dopo l'esperimento.

L'orlo epiteliale mucoso vescicale scontinuato dal taglio cistico, riacquistava prestissimo la sua continuità, e come rapidissimo era il coalito dei labbri della mucosa, altrettanto rapidamente procedeva il lavorìo di cicatrizzazione su tutta quanta la parete vescicale incisa, tanto da aversi dopo una quindicina di giorni una cicatrice ben solida.

In un paio di casi è avvenuto che dopo una trentina di giorni il coniglio è riuscito ad espellere per l'uretra il tubo messogli in vescica; in tutti gli altri casi il tubo di celloidina diventava a poco a poco sede d'incrostazioni saline, e finiva col farsi il centro di un voluminoso calcolo, il quale — è facile l'immaginarlo — manteneva la mucosa vescicale in un grado or più or meno marcato di cronica irritazione, senza dar luogo però ad una vera e propria cistite purulenta.

I reperti che interessano la produzione delle cisti furono tracciati sulla osservazione microscopica delle regioni circostanti la cicatrice vescicale, e della superficie ventrale della

(1) R. Giani, Sulla possibilità di determinare sperimentalmente la nefrite tubercolare ascendente. *Lo Sperimentale*, fasc. V, 1905, pag. 614 e seg.

vescica — quella appunto dove naturalmente riposava il tubo di celloidina — dal 15° giorno dall'operazione in poi.

Una volta per sempre, essendo il reperto pressochè costante in ogni caso, dirò che la tonaca mucosa, e quasi sempre essa esclusivamente, appare in preda ad un processo infiammatorio non mai di grado elevato. Consiste questo essenzialmente in una maggiore ripienezza dei vasi della sottomucosa, che sembra anche aumentata in altezza e più ricca di cellule fisse, ed in una discreta infiltrazione nelle maglie della medesima, di leucociti i quali più spesso si mantengono isolati, talora appaiono raggruppati in piccoli cumuli.

L'immigrazione verso la cavità vescicale di tali cellule bianche attraverso lo strato epiteliale è qua e là appena appena accennata.

Gli animali adoprati, come ho già accennato di sopra, sono stati conigli adulti e robusti; tentai anche l'esperimento sulla cavia, ma la vescica di questo erbivoro è troppo piccola per i tubi che m'era necessario di adoperare, ed il trauma operatorio troppo grave per essere facilmente sopportato; di modo che, su sei di questi animali in cui fu tentata la prova, due soli sopravissero fino al 19° giorno: di loro dirò brevemente più tardi; ecco intanto in succinto i reperti macro e microscopici di tutta quanta la serie delle esperienze sui conigli, le quali ho riunite espressamente in gruppi a seconda della loro durata per evitare inutili ripetizioni.

Ad impedire la retrazione delle pareti vescicali, usavo togliere la vescica insieme all'uretra, antecedentemente stretta con un laccio, senza svuotarla; la immergevo tal quale immediatamente nel liquido fissatore di Zencker per una diecina di minuti, cercando di sostituire nell'interno, con piccoli artifizi, all'orina il fissatore, e poi la incidevo dall'uretra fino alla sua cupola. In questo modo la mucosa rimaneva completamente spiegata ed era molto facile poterla dappertutto esplorare.

***

1.° GRUPPO — Conigli tre.

Dopo 15-17 giorni.

Reperto macroscopico. — Vescica non aderente alle pareti addominali, modicamente distesa: bene evidente sulla sua superficie esterna la giovane cicatrice che tiene perfettamente. Il tubo di celloidina ancora in vescica, libero, a tratti incrostato di sali. Mucosa vescicale discretamente arrossata, tumida non ulcerata.

Reperto microscopico. — È ancora bene evidente il punto dove cadde il taglio cistico; è contrassegnato essenzialmente da un addensamento di fascetti di fibre muscolari aventi le più svariate direzioni, i quali si spingono da un lato più presso all'orlo epiteliale mucoso, e dall'altro si perdono in una larga zona di connettivo di nuova formazione, che raddoppia quivi la superficie vescicale sierosa.

Nessun lembo di mucosa è rimasto impigliato nella cicatrice.

La sottomucosa, notevolmente inspessita, è in preda ad un vivace processo infiammatorio al quale partecipa in modico grado anche la mucosa. Il rivestimento interno epiteliale è continuo dappertutto; gli elementi cellulari che lo costituiscono, numerosi già verso la sua parte libera, diventano numerosissimi e appaiono molto stipati gli uni contro gli altri negli strati profondi, tanto stipati che spesso a piccoli gruppi si affondano verso la sottomucosa, dando l'apparenza come se in questa facesse ernia la mucosa con la sua porzione basale.

Frammiste a queste piccole gemme epiteliali a base molto larga, ed appena appena sporgenti nella sottomucosa, altre se ne incontrano le quali per poche file di cellule si raccomandano ancora alla sovrastante mucosa, mentre la più gran parte dei loro elementi epiteliali è andata a costituire dei nidi chiusi e affondati nella sottomucosa.

Assai di rado si incontrano siffatti nidi epiteliali completamente isolati dalla mucosa.

Un tale aspetto si ripete un po' dappertutto sulla superficie interna della vescica, ed è ugualmente accentuato sia nelle vicinanze della cicatrice sia nelle parti da lei più lontane.

***

2.° GRUPPO — Conigli due.

Dopo 35 giorni.

Reperto macroscopico. — Vescica con poca quantità di orina, un po' contratta; riconoscibile facilmente sulla sua superficie esterna la cicatrice. Il tubo di celloidina, incrostato di sali calcarei, quasi dappertutto, è ancora in vescica libero in una, nell'altra impigliato fra le pliche della mucosa. Questa in ambedue i casi appare molto arrossata e come edematosa, e su di lei si vedono depositati molti fiocchi di muco; non è però in alcun punto ulcerata.

Reperto microscopico. — Il taglio cistico è completamente riparato da un solido tessuto cicatriziale; nessun lembo di mucosa vi è rimasto impigliato.

Tanto nella mucosa quanto nella sottomucosa è in atto un intenso processo infiammatorio che si spinge a tratti anche nella muscolare.

Il limite, di regola così netto fra rivestimento epiteliale e connettivo sottostante, è frequentemente interrotto lungo tutto l'ambito della mucosa vescicale da piccoli zaffi dì cellule, i quali, da un lato si continuano direttamente con gli epiteli degli strati più profondi di lei dall'altro si inoltrano, dilatandovisi a mo' d'ampolla, nella sottomucosa. (V. Tav. II, f. 2 *a*). Con pari frequenza poco al disotto del rivestimento epiteliale, ma da questo separati nettamente per qualche listerella connettivale, si osservano disseminati nella sottomucosa cumuli epiteliali non mai molto grandi, ora isolati, più spesso riuniti a gruppi di tre o quattro, i quali non sembrano

avere dal connettivo che l'ospita, nessun particolare rivestimento (V. Tav. II, f. 2 *b*). Le cellule che li compongono sono molto più stipate verso la periferia che al centro, hanno forma e volume vario e ricordano molto davvicino gli epiteli profondi della mucosa vescicale. Talora, in qualcuno dei nidi epiteliali più grossi, accenna a formarsi una piccola cavità centrale per una rarefazione in questo punto ed una esfogliazione degli elementi cellulari.

Fra tali nidi di epiteli completamente liberi nella sottomucosa, e le gemme cellulari ancora largamente connesse col rivestimento mucoso epiteliale, si osservano con grande facilità tutti gli stadi di passaggio.

***

3.° GRUPPO — Conigli tre.

Dopo 50 giorni.

Reperto macroscopico. — Vescica molto distesa dall'orina; poco evidente la linea di cicatrice. In due casi il tubo di celloidina ancora in vescica libero e riccamente incrostato di sali; scomparso nel terzo. Mucosa vescicale non molto arrossata, liscia, continua.

Reperto microscopico. — In un caso un piccolo lembo di mucosa è stato trascinato con la sutura in mezzo alla tunica muscolare; è ora impigliato nel solido tessuto cicatriziale che tende ad obliterarlo; si mantiene però ancora con poche file di cellule unito al rivestimento epiteliale mucoso che vi passa ininterrotto al di sopra: gli elementi epiteliali che lo costituiscono in piccola parte appaiono sempre ben conservati; i più sono caduti o in via di disfacimento.

Il processo infiammatorio non molto accentuato è pressochè uniforme dappertutto nella mucosa e nella sottomucosa. Questa è molto alta e accoglie fra le sue maglie numerosi nidi epiteliali, che ripetono in tutto la struttura di quelli descritti nel gruppo precedente, i quali si mantengono sempre molto

vicini al rivestimento epiteliale, senza esservi quasi mai direttamente connessi. (V. Tav. II, fig. 2 *b*).

I più voluminosi fra essi sporgono leggermente attraverso la mucosa verso la cavità vescicale: moltissimi poi si mostrano più o meno scavati nel centro. Tale piccola cavità centrale ora è vuota più spesso è ripiena di un fine detrito in mezzo al quale si vedono qualche corpuscolo rosso e qualche leucocita degenerato, insieme a molti epiteli in via di disfacimento (V. Tav. III, fig. 4 *b*).

L'esfogliazione degli epiteli piu centrali ed il loro disfacimento è così progredito in alcuni nidi, da aversi dinanzi una vera e propria cisti orlata da pochi strati periferici di cellule.

Anche in questo gruppo il passaggio fra nidi chiusi e cisti ben formate è del tutto graduale.

***

4.° GRUPPO — Conigli due.

Dopo 75 giorni.

Reperto macroscospico. — Vescica ripiena di orina; non riconoscibile la cicatrice. Tubo di celloidina ancora in vescica, libero, retratto, completamente incrostato di sali calcarei. Mucosa vescicale non molto arrossata, continua, a tratti liscia, a tratti ineguale, specie verso la cupola e lungo la sua faccia ventrale, per dei rilievi vescicolari, a contorno netto, spesso confluenti, di aspetto chiaro, talora appena visibili ad occhio nudo, non raggiungenti quasi mai la grandezza di una capocchia di spillo.

Reperto microscopico. — Il luogo dove cadde il taglio cistico è mal riconoscibile anche all'esame microscopico. Il processo infiammatorio, non molto accentuato nella sottomucosa, è appena accennato nella mucosa. Il rivestimento epiteliale è continuo dappertutto, e assai di rado dalla sua parte basale partono gemme epiteliali verso la sottomucosa, nella

quale nemmeno i nidi epiteliali chiusi sono troppo frequenti. Vi si incontrano invece in molto maggior numero or qua or là senza ordine lungo l'ambito vescicale, raramente isolate, quasi sempre riunite in gruppi, delle cavità cistiche di varia grandezza ed aspetto (V. Tav. II, fig. 3).

Le più piccole sono sempre tappezzate da molte file di cellule aventi tutti i caratteri dell'epitelio profondo vescicale. (V. Tav. II, f. 3 *b*, e Tav. III, f. 5). Tali cellule però mentre sono numerosissime e ben conservate verso la parte basale della cavità cistica, mano mano che si passa verso gli strati periferici si fanno sempre meno fitte, cominciano a perdere della loro affinità pei colori, il loro protoplasma si rigonfia e si vacuolizza intanto che il nucleo diviene picnotico; così degenerate si esfogliano e cadono nella cavità cistica (Vedi Tav. III, fig. 4).

Da siffatte cisti si passa per gradi a quelle assai più voluminose in cui il rivestimento epiteliale è ridotto ad un solo strato di cellule le quali talora, come sotto l'impulso di una forza vigorosa di distensione, si sono estremamente appiattite. (V. Tav. II, fig. 3 *a*, e Tav. III, fig. 5).

Le cavità cistiche sono sempre del tutto o in parte ripiene d'un detrito finamente granulare, in mezzo a cui sono frammisti emazie e leucociti in via di disfacimento, frammenti nucleari, epiteli disquamati, o in preda a processi degenerativi, che conferiscono loro spesso aspetti assai singolari.

Oltre un tal contenuto, vedonsi spessissimo liberi nella cavità delle cisti, in specie delle più voluminose, o isolati o raggruppati fra loro indifferentemente, degli speciali elementi che fermano subito l'attenzione dell'osservatore. La forma loro è quasi sempre sferica o appena appena ovoidale; il loro diametro, che oscilla in media fra i 20 e i 25 μ, raggiunge sovente i 40 μ, per scendere invece talora fino a 8-7 μ. Nessuna speciale struttura è possibile mettere in evidenza nel protoplasma che li costituisce, il quale, ora è più o meno grossolanamente pulverulento e refrattario del tutto alle sostanze coloranti, ora invece assume un aspetto ialino, quasi vitreo, e si lascia tingere intensamente dall'eosina.

In siffatti elementi, che per comodo di descrizione chiamerò

elementi α talora non vi è alcuna traccia di nucleo, tal'altra un piccolo vacuolo lo ricorda, più spesso è visibile sempre, sotto forma di un corpicciattolo omogeneo che trattiene tenacemente l'emateina, respinto verso il loro bordo libero, o addirittura sporgente attraverso di questo. (V. Tav. III, fig. 5 *a*).

Le tenui maglie della sottomucosa quasi sempre si serrano attorno alle cisti come a formare loro un vero e proprio rivestimento esterno connettivale.

***

5.° GRUPPO — Conigli due.

Dopo 90 giorni.

Reperto macroscopico. — Vescica distesa, non visibile la cicatrice. In un caso il tubo di celloidina non era più in vescica; nell'altro era divenuto centro di un voluminoso calcolo libero nella cavità vescicale.

Là dove non era più il tubo, la mucosa vescicale aveva un aspetto del tutto normale, se si eccettui tre o quattro punti della faccia anteriore nei quali erano visibili poche e piccolissime cisti fra loro raggruppate. Nel 2° caso la mucosa vescicale si mostrava un poco arrossata, di consistenza spesso ineguale e assai più ricca di formazioni cistiche specie sulla sua superficie ventrale, spesso confluenti, oscillanti fra il volume di un chicco di miglio e quello di un chicco di senape (Vedi Tav, II, f. 1 *a*).

Reperto microscopico. — Poco dissimile da quello del gruppo precedente; prevalgono le grosse cisti tappezzate da un solo o due strati di cellule piatte: frequentissimi nel loro interno quegli speciali *elementi α* descritti nel gruppo precedente come contenuto delle cisti.

***

Cavie 2 - Dopo 19 giorni.

Reperto macroscopico. — Vescica retratta, vuota. Il tubo di celloidina premendo sui margini della ferita cistica li ha fatti cadere per un buon tratto a tutto spessore in necrosi. Mucosa molto arrossata, tomentosa, con qualche ecchimosi.

Reperto microscopico. — (Data la sua piccolezza, si è potuto includere in toto la vescica e così tagliarla).

Un vivace processo infiammatorio domina nella mucosa e nella sottomucosa. Il rivestimento epiteliale è ben conservato, segue le moltissime e assai profonde insenature della mucosa, mantenendo quasi sempre netti i suoi limiti col connettivo sottostante.

Le cripte mucose appaiono sempre largamente beanti.

Passando tutte le sezioni microscopiche si arriva appena appena a contare quattro o cinque piccoli nidi epiteliali liberi nelle sottomucosa.

Più spesso invece, specie dove l'infiammazione è più viva, è facile vedere delle gemme cellulari ancora largamente connesse con l'epitelio di rivestimento le quali accennano ad individualizzarsi approfondandosi verso la sottumucosa.

***

In tutte quante le esperienze adunque sia sui conigli che sulla cavia, già dopo il quindicesimo giorno dall'operazione si cominciano ad osservare, or qua or là, negli strati profondi dell'orlo mucoso vescicale, degli ammassamenti di cellule epiteliali, non solo in corrispondenza della linea di cicatrice, ma anche da questa lontano, specie lungo la superficie ventrale della vescica. Siffatti ammassamenti cellulari, individualizzandosi, si trasformano tosto in altrettante piccole gemme di epiteli, appena appena debordanti dalla linea d'impianto del

rivestimento mucoso, le quali, a poco a poco crescendo, si spingono verso la sottomucosa, vi si affondano, e vi si dilatano a mo' d'ampolla.

Mano mano che l'esperimento progredisce nuove gemme si formano, e le antiche, per uno assottigliamento progressivo del proprio peduncolo, perdono presto ogni continuità con l'orlo mucoso che le generò, e vanno a formare dei nidi epiteliali pieni, liberi completamente nella sottomucosa. Questi nidi epiteliali, talora sono molto piccoli, tal'altra invece acquistano un volume considerevole; per qualche tempo si mantengono pieni poi accennano a scavarsi per una desquamazione delle cellule più centrali, e finiscono, per il progredire continuo della esfogliazione e dei processi degenerativi a cui vanno incontro i loro epiteli, col trasformarsi in vere e proprie cavità cistiche.

Cotali cisti, che non compariscono quasi mai prima del 40° giorno di esperimento, aumentano poi progressivamente di numero, assumono frequentemente dimensioni considerevoli, si rendono presto visibili ad occhio nudo sporgenti verso la cavità vescicale attraverso l'orlo mucoso, e formano in periodi più lontani, pressochè da sole, il quadro anatomo-patologico che sono andato tracciando.

Si presentano esse a contorni spesso anfrattuosi, il più delle volte ravvicinate le une alle altre, talora anche confluenti; sono tappezzate nel loro interno da un rivestimento epiteliale che mentre in alcune è ricco di molti strati di cellule polimorfe, in altre all'opposto si riduce ad una semplice fila di cellule appiattite o decisamente lamellari.

Niente di notevole si osserva nel loro contenuto all'infuori di quegli speciali *elementi* α più sopra minutamente descritti. I quali mentre, o in molti o in pochi, si lasciano vedere pressochè in tutte le cisti, non è possibile invece metterli mai in evidenza, nè nei nidi epiteliali pieni della sottomucosa, nè nelle gemme epiteliali in questa sporgenti, nè in quei primitivi ammassamenti di cellule situati nello spessore della mucosa stessa, dai quali e gemme e nidi epiteliali derivano. Un aspetto consimile assumono invece non raramente le cellule, mano mano che si esfogliano, in quei nidi

epiteliali che il progressivo disfacimento centrale sta per trasformare in vere e proprie cavità cistiche.

Siffatti elementi, che rassomigliano in tutto quelli ritrovati pure nel contenuto delle cisti in casi di cistite ed ureterite cistica dà Eve, Silcok, Pisenti, Kalhden ecc. e da loro descritti come sporozoi, non possono invero essere interpretati altrimenti che quali cellule epiteliali degenerate.

Viene così sempre più tolto credito, se pur oggi ve ne fosse ancora bisogno, alla teoria la quale vorrebbe spiegare la cistite cistica come una conseguenza di una infezione ben determinata e cioè dovuta alla presenza di uno speciale sporozoo.

D'altro canto l'aver sempre potuto constatare che all'iniziarsi del processo di cronica irritazione, destato e mantenuto vivo in vescica dalla presenza del tubo di celloidina, teneva costantemente dietro, a qualche distanza di tempo, la comparsa e delle gemme epiteliali largamente connesse col rivestimento mucoso, e dei nidi cellulari liberi nella sottomucosa, e che le une e gli altri erano più numerosi là dove l'irritazione riusciva più vivace, rende evidente l'intimo nesso che corre fra la cronica irritazione della mucosa e della sottomucosa vescicale, e la comparsa in queste, dei caratteristici nidi epiteliali prima, e delle cavità cistiche poi.

È necessario adunque concludere, facendo astrazione del tutto dal rapporto che lega nell'uomo lo sviluppo della forma morbosa in parola e la preesistenza dei nidi di Brunn, che sperimentalmente, sotto lo stimolo di una causa la quale mantenga nella vescica un processo di cronica irritazione, si può sempre riprodurre in tutta la sua integrità il quadro anatomo-patologico della cistite cistica (1).

1° settembre 1905.

---

(1) In altra pubblicazione, che vedrà presto la luce, renderò note altre esperienze le quali dimostrano come questo speciale quadro della cistite cistica si possa ottenere anche con altri traumatismi indotti sulla mucosa vescicale, quale per es., il raschiamento di essa, adottato come mezzo di cura in alcune forme morbose della vescica.

BIBLIOGRAFIA

Aschoff, *Virchow's Archiv*, Bd. 138.

Barbacci, *Lo Sperimentale*, 1903, VI.

Barth, Recherches sur la structure de l'uretère humain. Thèse de Nancy, 1893.

Bland Sutton, *The Lancet*, 1888.

V. Brunn, *Archiv f. mikr. Anat.*, Bd. 41.

Chiari, *Medicin. Jahrbuch* 1881.

Clarke, Transactions of the pathol. Society of London, Vol. 43.

D'Aiutolo, Mem. della R. Accademia delle Scienze, Bologna, X, pag. 209.

Delbranco-Ernst, *Monatshefte für praktische Dermatologie*, Bd. 1897, N. 1.

Dionisi, *Lo Sperimentale*, VI, 1903.

Ebstein, *Deutsches Archiv f. klin. Med.*, Bd. 31, p. 63.

Eve, Transactions of the pathol. Society of London, XL.

Fortmann, Festschrift. Zürich, 1900.

Giani, *Giornale della Regia Accademia di Medicina di Torino*. 1905.

Henke, Ueber die angebliche parasitaere Aetiologie gewisser Cistenbildungen, besonders in den abfuehrenden Harnwegen. Schlesische Gesellsch f. vaterl. Cultur in Breslau, 2 Maerz 1900.

Kahlden, *Ziegler's Beiträge*, Bd. 16.

Limbeck, *Zeitschrift für Heilkunde*, Bd. VIII.

Litten, *Virchow's Archiv*, Bd. 66.

Lubarsch, *Archiv f. mikr. Anat.*, Bd. 41.

Markwald, *Muenchener med. Wochenschr.* 1898, N. 33.

Parodi, *Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. XXVIII.

Pisenti, *Archivio per le Scienze Mediche*, 1892.

id. *Centralbl. f. allg. Path. und path. Anat.*, 1893.

Radtke, Beiträge zur Kenntniss der Ureteritis cistica. Inaug.-Diss. Königsberg, 1901.

Ribbert, *Deutsche mediz. Wochenschr.*, 1896, N. 7.

Rona, Ueber die ureteritis cistica. *Orvosi-Hetilap*, 1900.

Silcock, Transaction of the pathol. Society of London. Vol. 40.

Simelew, *Policlinico* S. C., N. 6, 7, 8.

Stoerk, *Ziegler's Beiträge*, Bd. 26.

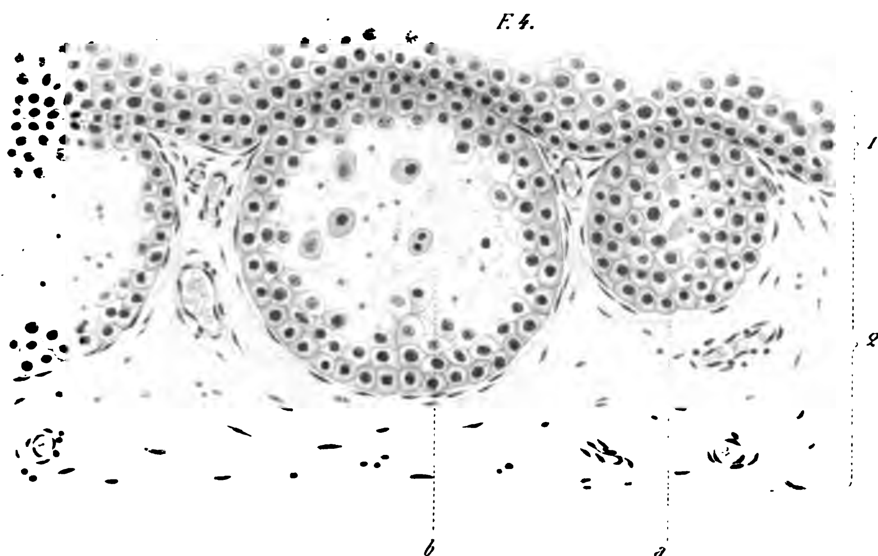
Zuckerkandl, *Monatsberichte für Urologie*, 1902, N. 7.



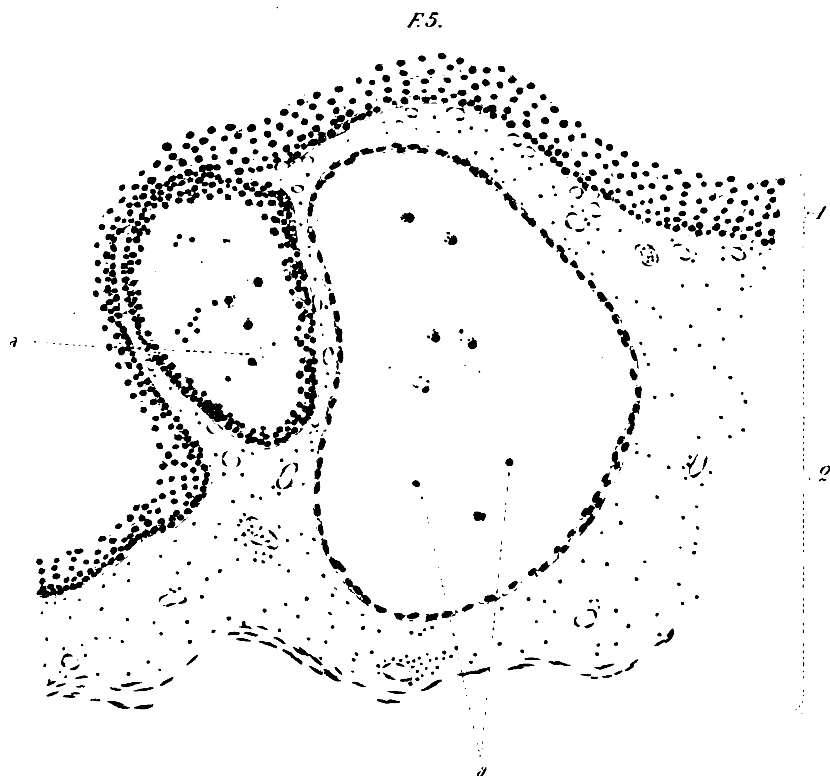
R. Giani — *Contributo sperimentale alla genesi della cistite cistica*

L. Luperini dis.

F. 4.



F. 5.



R. Giani — *Contributo sperimentale alla genesi della cistite cistica*

L. Luperini dis.

Spiegazione delle figure.

TAVOLA II.

Fig. 1. — Vescica di coniglio dopo 90 giorni di esperimento, fissazione in Kayserling. Emisezione anteriore dall'uretra, alla cupula vescicale, grandezza naturale: *b*) uretra; *a*) gruppi di piccole cisti sporgenti attraverso la mucosa.

Fig. 2. — Ocul. 3, obiet. A Zeiss. Sezione a tutto spessore della parete vescicale di coniglio dopo 35 giorni di esperimento: 1) tunica mucosa; 2) tunica sottomucosa; 3) tunica muscolare: *a*) gemme epitaliali al loro inizio; *a'*) gemme epiteliali peduncolizzate nella sottomucosa; *b*) nidi epiteliali, liberi nella sottomucosa.

Fig. 3. — Ocul. 2, obiet. A Zeiss. Sezione a tutto spessore della parete viscicale di coniglio dopo 75 giorni di esperimento: 1) tunica mucosa; 2) tunica sottomucosa; 3) tunica muscolare: *a*) grosse cisti tappezzate da pochi strati di cellule piatte; *b*) cisti in via di formazione.

TAVOLA III.

Fig. 4. — Ocul. 3, obiet. 8* Koristka. Dopo 75 giorni di esperimento: 1) mucosa vescicale; 2) sottomucosa: *a*) nido epiteliale con esfogliazione cellulare appena iniziata nel centro; *b*) nido epiteliale con grossa escavazione centrale per degenerazione e caduta delle cellule di rivestimento; *c*) nido epiteliale trasformato in cisti.

Fig. 5. — Ocul. 3, obiet. 6 Koristka. Dopo 75 giorni dall'esperimento; 1) mucosa vescicale; 2) sottomucosa: *a*) *elementi α* (vedi nel testo la descrizione).

Laboratorio di Patologia generale ed Istologia della R. Università di Pavia
diretto dal Prof. C. Golgi

Dott. **A. NEGRI** *e dott.* **D. PANE**

UNA EPIDEMIA DI DISSENTERIA NELLA PROVINCIA DI PAVIA (1)

Verso la metà dello scorso luglio l'insorgere di una affezione che assunse presto un vero carattere epidemico destò giustamente le preoccupazioni dell'egregio dott. Baldini, ufficiale sanitario del comune di Pieve Albignola in questa provincia.

L'inizio della malattia era caratterizzato da un generale senso di stanchezza e di malessere, da anoressia, leggera stipsi e dolori vaghi addominali. Dopo qualche giorno seguiva una diarrea irrefrenabile accompagnata da violenti dolori..... Le scariche numerosissime si succedevano senza tregua e, nell'acme, spesso a pochi minuti di distanza l'una dall'altra, non di rado con forte tenesmo; gli ammalati in un profondo stato di prostrazione giacevano inerti, qualche volta impossibilitati per il dolore ai più piccoli movimenti.

Le deiezioni perdevano presto l'aspetto normale e, a malattia dichiarata, ad ogni scarica si ottenevano solo piccole quantità di un materiale di aspetto muco-purulento con strie sanguigne, talvolta accompagnato da discreta quantità di sangue liquido.

L'affezione nella maggior parte dei casi ebbe un decorso

(1) Comunicazione fatta alla Società Medico-Chirurgica di Pavia nella seduta del 3 novembre 1905.

apiretico; nessuna complicanza, di regola, da parte degli altri organi.

Nei casi più leggeri le manifestazioni morbose dopo una settimana circa andavano gradatamente scomparendo; in quelli più gravi trascorsero due, tre settimane prima che si iniziasse la convalescenza; in tutti, anche dopo che l'ammalato aveva abbandonato il letto, perdurava per molto tempo una debolezza generale, un emaciamento, un pallore impressionante.

Quale fosse il punto di partenza dell'epidemia e quale il primo individuo colpito, non è stato possibile stabilire, nè a noi nè alla solerzia dell'egregio dott. Baldini. Ciò non deve destare soverchia meraviglia, se si ripensa che, specialmente nelle classi agricole, molti casi di malattia quando non hanno carattere di gravità si sottraggono assai di frequente all'osservazione del medico.....; d'altra parte non si può escludere che un individuo guarito da un'infezione intestinale benchè di forma lieve, o anche del tutto sano, possa eventualmente rappresentare un non rilevabile centro di diffusione della malattia stessa.

Comunque sia, manifestatisi i primi casi, l'infezione si estese rapidamente, così che nel paese di Pieve Albignola, che conta poco più di un migliaio di abitanti, cento e più persone ne furono attaccate; tenendo conto in questo computo anche dei casi leggeri, in molti dei quali non si ricorse alla cura medica.

Fu il ceto agricolo, il più povero, quello a preferenza colpito, forse con una certa prevalenza le donne; le più gravi forme si ebbero nei vecchi e nei bambini, tra i quali si verificarono parecchi decessi.

Informate con lodevole sollecitudine da parte dell'ufficiale sanitario le autorità superiori, noi ricevemmo dal chiarissimo Medico Provinciale di Pavia l'invito di instituire osservazioni su questa epidemia.

E noi riferiamo ora su queste ricerche che ci furono facilitate dall'appoggio del Medico Provinciale di Pavia, cav. G. Sacchi, e dalla cortesia e dall'aiuto del dott. Baldini. Ad entrambi i nostri più vivi ringraziamenti.

L'insorgere della malattia, il decorso ed i sintomi, il suo modo di diffondersi, non solo ponevano quasi fuor di dubbio che ci si trovasse di fronte ad un'affezione gastro-intestinale di natura infettiva, ma da un punto di vista clinico lasciavano sospettare fin dall'inizio la natura dell'affezione stessa.

Data tale supposizione che nasceva spontanea e che le successive ricerche confermarono ampiamente, noi abbiamo pensato di rivolgere la nostra attenzione alle deiezioni degli ammalati, prima di procedere ad altre ricerche; e perciò abbiamo esaminato le feci di 8 casi scelti fra quelli che presentavano una sindrome clinica tipica.

Nei primi 5 la raccolta, fatta da noi in persona in recipienti sterili e con ogni cautela allo scopo di evitare inquinamenti, fu eseguita il giorno 13 agosto; negli altri 3 il giorno 25.

Gli ammalati da noi studiati furono (trascriviamo qui alla lettera dal nostro protocollo):

13 Agosto.

Caso I. - G... Bice. d'anni 4. Incominciò a presentare i primi sintomi della malattia verso il 6 agosto, con diarrea sanguinolenta, tenesmo; al momento della raccolta le feci presentano un aspetto muco-purulento; le scariche si succedono con intervalli di circa 10 minuti. Lo stato di nutrizione generale della bambina è discreto.

Caso II. - P... Elena. d'anni 23, casalinga. Ammalata dal 4 agosto. È profondamente abbattuta ed emaciata: giace di continuo sul letto ed accusa violenti dolori addominali: scariche alvine assai frequenti; feci di aspetto muco-purulento, striate di sangue.

Caso III. - M... N..., d'anni 83, oste. Ammalato da 3 giorni. Presenta gli stessi sintomi dei casi precedenti. Asserisce che la malattia è stata preceduta da stipsi. (L'ammalato ha ingerito un purgante oleoso il giorno prima). Feci di colorito biliare frammiste a grossi fiocchi di muco-pus.

Caso IV. - M... Carolina, d'anni 60, contadina. Ammalata dai primi del mese. Si trova in condizioni gravissime; deperimento profondo; perdita involontaria di feci. (Anche questo soggetto è sotto l'azione di un purgante oleoso). Feci di colorito biliare, contenenti brandelli di tessuto necrotico. L'ammalata muore il 16 agosto.

Caso V. - S... Erminio, d'anni 15, fabbro. La malattia data dal 4 agosto; esordì con stitichezza e vomito, susseguiti presto da diarrea sanguinolenta. L'infermo è assai abbattuto, deperito. Le scariche frequentissime danno esito a scarso materiale di aspetto muco-sanguinolento. Tenesmo e violenti dolori addominali.

25 Agosto.

Caso VI. - T... G..., d'anni 48, carrettiere. Ammalato dal giorno 16 agosto, con la sindrome tipica. Feci muco-purulente.

Caso VII. - B... Silvio, d'anni 28, fruttivendolo. Ammalato dal giorno 15. Sintomi come nel caso precedente. Feci prevalentemente mucose.

Caso VIII. - M... Luigi, d'anni 75, agricoltore. Ammalato dal giorno 20. Dice di aver avuto diarrea sanguinolenta. Accusa tenesmo e dolori. Le feci liquide di colore biliare danno forte odore di idrogeno solforato e presentano qua e là fiocchi di muco.

Tutti questi ammalati al momento nel quale eseguimmo la raccolta delle feci si presentavano apiretici, e apiretico, a detta dell'egregio curante, fu in essi il decorso della malattia.

Le feci, trasportate subito in laboratorio, nello stesso giorno furono esaminate direttamente al microscopio, mentre si allestivano piatte per l'isolamento dei germi.

L'esame microscopico, rivolto in modo particolare sui fiocchetti di aspetto muco-purulento e sui lembi necrotici, accertò, in quantità maggiore o minore a seconda dei casi, la presenza di cellule epiteliali della mucosa intestinale, più o meno gravemente alterate, e un'enorme quantità di corpuscoli purulenti, globuli rossi, muco. Nei preparati colorati con la fucsina di Ziehl diluita, col bleu di metilene, ecc., si dimostrò anche la presenza di germi in quantità variabile: nei casi I, II, V, quasi esclusivamente bacilli corti, non molto grossi, con estremità arrotondate, molti contenuti nell'interno delle cellule; in altri casi oltre a bacilli uguali a questi se ne trovavano altri più o meno tozzi e lunghi, diversi dai

precedenti; nell'ammalata n. IV che poi venne a morte si notavano anche numerosi streptococchi.

Basandoci sui risultati dell'esame diretto, per la seminagione delle piatte ci siamo serviti di piccole quantità di pus: altre volte invece abbiamo fatto prima delle diluzioni in brodo, per evitare un soverchio sviluppo, nocivo alle successive ricerche.

Come substrato nutritivo per l'isolamento abbiamo adoperato l'agar lattosato con l'aggiunta di laccamuffa, secondo le norme di v. Drigalsky. La seminagione fu eseguita col procedimento del pennello di platino.

Dopo 24 ore di permanenza delle piatte in termostato alla temperatura di 37°, si constatò che in tutti i casi, due soli eccettuati, si erano sviluppate delle colonie che presentavano uguali caratteri e proprietà: colonie rotondeggianti, piccole, che raggiungevano al massimo poco più di 1 mm. di diametro, a contorni netti, di un colorito bianco-opalino a luce incidente, bianco-azzurrognole, trasparenti, lattiginose a luce riflessa, che avevano lasciata inalterata la reazione del substrato.

Tali colonie nei casi I e II si sviluppano quasi in coltura pura; in altri quattro casi erano accompagnate da altre pure numerose di aspetto quasi simile, ma più grandi, più opache alla luce riflessa, e che avevano arrossato all'intorno il terreno di nutrizione.

Su queste due specie di colonie, trascurando altre poche, che si riscontravano qua e là in alcune piatte, noi abbiamo fermata la nostra attenzione.

E le une e le altre delle colonie da noi ottenute erano costituite da bacilli corti, da 1 a 3-4 μ di lunghezza, che si coloravano con i comuni procedimenti, non resistevano al Gram; bacilli dotati di un vivace movimento molecolare ma del tutto privi di movimento proprio nelle colonie non acidificanti; bacilli più tozzi, mobili, in quelle che avevano arrossata la laccamuffa.

I successivi trapianti sui più svariati terreni di nutrizione (brodo, agar lattosato alla laccamuffa, agar glucosato, agar mannite laccamuffa, gelatina, latte, ecc.) confermarono sempre più il diverso comportamento dei due microrganismi.

I bacilli delle colonie più grandi, acidificanti, si svilupparono rigogliosamente nel brodo con forte intorbidamento uniforme; arrossarono in breve i terreni alla laccamuffa, produssero un rilevante sviluppo di gas nei terreni zuccherati, coagularono il latte dopo 48 ore di termostato, in brodo ed in acqua peptonizzata diedero evidente ed intensa la reazione dell'indolo.

Per tutte queste proprietà dei bacilli mobili non resistenti al Gram, isolati dalle feci dei nostri ammalati, noi siamo indotti a ritenere che si trattasse di Bacterium coli.... ma non ci fermammo su di essi, perchè i risultati che nel frattempo si ottenevano dalle altre colture ci rafforzavano sempre più nel sospetto che non già al Bacterium coli, ma ad altro microrganismo si dovesse riferire la causa della malattia, e più precisamente all'altra categoria di bacilli da noi coltivati.

Per ricordare solo qualcuno fra i più importanti caratteri del bacillo delle colonie non acidificanti, accenneremo che esso si sviluppò nel brodo producendo un intorbidamento uniforme, non però in modo così rigoglioso come il germe precedente: lasciando in riposo le provette, dopo un paio di giorni il brodo si rischiarava alquanto nella zona più superficiale.

Sulla gelatina le colonie superficiali dopo 48 ore si dimostravano delicate, trasparenti, a contorni irregolari, ricordanti il noto aspetto di « foglia di vite ».

Nulla di caratteristico nelle culture in agar e negli agar zuccherati, nei quali non si ebbe mai sviluppo alcuno di gas; così pure rimasero inalterati gli agar alla laccamuffa (agar laccamuffa lattosio, agar laccamuffa mannite), nei quali dopo qualche giorno, nelle infissioni, si ebbe soltanto uno scoloramento degli strati profondi, mentre quelli alla superficie rimasero sempre invariati.

Nel siero di latte alla laccamuffa di Petruschky il bacillo produsse un intorbidamento assai leggero, con debole formazione di acido.

Nelle colture in latte non si ottenne mai coagulazione, anche dopo molto tempo: in quelle in brodo e in acqua peptonizzata la reazione dell'indolo fu sempre negativa.

***

Come si può rilevare, i caratteri e le proprietà di questo microrganismo da noi isolato in 6 casi su 8, trovano una esatta corrispondenza nella descrizione dei caratteri e delle proprietà di un bacillo ormai da tutti riconosciuto come l'agente specifico di una malattia epidemica che si presenta con un quadro clinico del tutto simile a quello riscontrato nell'epidemia e dagli ammalati che noi abbiamo studiato. Intendiamo parlare del bacillo che va sotto il nome di « Bacillus dysenteriæ » di Shiga-Kruse.

Ora, nell'epidemia di Pieve Albignola il bacillo che noi abbiamo trovato, in alcuni ammalati in coltura pura, è stato l'agente specifico dell'affezione? Dato questo, si tratta di una tipica dissenteria o di un' epidemia dissenteriforme? In altre parole, il nostro germe è il « Bacillus dysenteriæ » ovvero uno dei tanti pseudo-dissenterici che sono pure capaci di produrre delle epidemie clinicamente non differenziali dalla classica dissenteria?

La risposta a tali quesiti, che non si possono risolvere soltanto in base ai caratteri morfologici e colturali, nè, in questo caso, con l'esperimento sugli animali, ci è stata data da un'altra serie di ricerche, basate sul fenomeno dell'agglutinazione.

Mercè la cortesia del Prof. Kruse, al quale rivolgiamo vivi ringraziamenti, noi abbiamo avuto a nostra disposizione colture-testo di Bacillus dysenteriæ, ed inoltre il siero di un asino fortemente immunizzato verso questo microrganismo. Con questo materiale e con altro da noi raccolto, noi abbiamo instituito diversi gruppi di esperienze.

In una prima serie abbiamo cercato di stabilire il potere agglutinante del siero specifico speditoci dal Prof. Kruse verso i bacilli da noi isolati; di questi, per ragioni ovvie, abbiamo adoperato soltanto due campioni, quello proveniente dal caso II (P.... Elena) e quello del caso V (S.... Erminio).

I risultati delle esperienze sono raccolti nella seguente tabella, n. 1.

TABELLA N. 1.

	Siero di asino immunizzato verso il B. dysenteriae verso		
	B. dysenteriae Kruse	B. caso II	B. caso V
1:10	+	+	+
1:100	+	+	+
1:1000	+	+	+
1:2000	+	+	+
1:3000	+	+	+
1:5000	+	+	+
1:7500	0	0	0
1:10000	0	0	0
controllo	0	0	0

Da essa risulta che il siero specifico, dotato di un altissimo potere agglutinante verso il B. dysenteriae di Kruse, presentava altrettanto elevato questo potere verso i nostri bacilli, mentre sul B. typhi, B. coli e sul B. paratyphi, sui quali credemmo opportuno fare pure qualche prova di controllo, si dimostrò del tutto negativo, ad eccezione di un leggero potere agglutinante dimostrato sul bacillo del tifo, come risulta dalla

TABELLA N. 2.

	Siero di asino immunizzato verso il B. dysenteriae verso		
	B. typhi	B. coli	B. paratyphi
1:10	+	0	0
1:20	+	0	0
1:40	0	0	0
1:80	0	0	0
1:160	0	0	0
controllo	0	0	0

Questi primi dati dell'agglutinazione specifica, insieme coi caratteri morfologici e culturali, ci permettono di identificare i microrganismi da noi isolati con il Bacillus dysenteriae.

Allo scopo poi di determinare il potere agglutinante del siero dei nostri ammalati, sui bacilli da essi isolati. nonchè per controprova, sul bacillo dissenterico campione, noi abbiamo istituito un'altra serie di prove col siero dei casi II e V, che abbiamo potuto ottenere in piccolissima quantità nella P... Elena (caso II) mediante puntura del lobulo dell'orecchio, in discreta abbondanza — asetticamente da una vena del braccio — nel S... Erminio (caso V). Il sangue di questi due individui venne raccolto il giorno 25 agosto, nella donna all'inizio della convalescenza, nel S... Erminio a convalescenza abbastanza inoltrata; il giovane aveva già abbandonato il letto ed incominciava ad attendere alle sue ordinarie occupazioni. I risultati sono riuniti nelle seguenti tabelle, n. 3, n. 4, n. 5.

Tabella N. 3.

	Siero di sangue di P.... Elena (caso II) verso	
	B. dysenteriae Kruse	B. caso II (stesso soggetto).
1:50	+	+
1:100	+	+
1:200	+	+
1:400	0	+
1:800	0	traccie
1:1600	0	0
controllo	0	0

Tabella N. 4.

	Siero di sangue di S..... Erminio (caso V) verso		
	B. dysenteriae Kruse	B. caso II	B. caso V (stesso soggetto)
1:10	+	+	+
1:100	+	+	+
1:1000	+	+	+
1:2000	0	0	0
1:4000	0	0	0
controllo	0	0	0

TABELLA N. 5.

	Siero di sangue di S..... Erminio (caso V) verso		
	B. typhi	B. paratyphi	B. coli
1:10	traccie	0	0
1:20	0	0	0
1:40	0	0	0
1:80	0	0	0
1:160	0	0	0
controllo	0	0	0

Dalle precedenti tabelle si rileva nel modo più evidente che il siero dei nostri ammalati non soltanto dimostrò un alto potere agglutinante specifico verso i bacilli che dalle loro feci si erano ottenuti, ma dimostrò lo stesso alto potere verso il B. dysenteriae adoperato come testimone...

Non crediamo inutile accennare che le prove di agglutinazione vennero da noi eseguite con diluzioni, ottenute mediante pipette graduate; nella prima diluzione — eccettuata l'esperienza della tabella n. 3 — veniva adoperato 1 cmc. di siero; le successive erano sempre un multiplo della prima. Per ogni diluzione si instituì sempre la prova macro- e microscopica verso colture in brodo di 24 ore a 37°, mescolando 1 cmc. di diluzione di siero con 1 cmc. di brodocultura per la prova macroscopica, ovvero mediante preparati in goccia pendente per la prova microscopica.

Questi ultimi, mantenuti alla temperatura ambiente, venivano esaminati dopo 3 e dopo 24 ore; le prove macroscopiche dopo 2 ore di permanenza in termostato a 37°.

I due procedimenti non ci hanno dato però differenze rilevanti di risultati.

Prima di finire, ricorderemo che ad ogni serie di prove verso la medesima coltura venne eseguito sempre un preparato di controllo, come del resto risulta dalle tabelle riassuntive; e inoltre che il siero di sangue di un uomo sano e robusto si dimostrò del tutto inattivo e sui nostri campioni o sul campione di dissenteria inviatoci dal Prof. Kruse.

Dal complesso delle nostre ricerche, noi siamo quindi autorizzati a concludere che l'epidemia di Pieve Albignola si deve ritenere una vera epidemia di dissenteria causata dal bacillo specifico di Shiga-Kruse, da quel bacillo cioè sul quale in questi ultimi anni è stata richiamata l'attenzione degli osservatori, come la causa più frequente della dissenteria epidemica delle nostre regioni.

Non è nostra intenzione, nè di certo sarebbe qui il caso di riferire la storia delle varie fasi attraverso alle quali è passato lo studio della dissenteria epidemica. Ricorderemo soltanto che in Italia di epidemie dissenteriche dovute ad un bacillo *con sicurezza identificabile* con il Bacillus dysenteriæ — i cui caratteri e le cui proprietà sono stati così esattamente determinati dalle importanti richerche del Prof. Kruse — fino ad ora ne è stata descritta una sola, quella di Taibon in provincia di Belluno, che fu oggetto di un accurato e diligente studio batteriologico nei Laboratorii della Sanità pubblica da parte del dott. A. Baiardi (*). Altre epidemie invero di carattere dissenterico sono state studiate precedentemente in Italia e in esse fu trovato uno speciale microrganismo il quale presenta dei caratteri che lo ravvicinano al B. dysenteriæ, ma su di esso si discute ancora se si debba considerare o no come tale.

Noi non entreremo per il momento nella questione: essa ci farebbe varcare i limiti che ci siamo proposti con questa nota, che ha soltanto lo scopo di richiamare l'attenzione su di una malattia la cui presenza ed i cui pericoli sono forse troppo negletti nei nostri paesi.

Per limitarci alla sola provincia di Pavia, non crediamo inopportuno il far rilevare che epidemie con manifestazioni cliniche simili a quelle rilevate a Pieve Albignola si sono verificate anche quest'anno e sempre negli anni decorsi, in altri paesi, e talvolta hanno assunto una diffusione e una gravità impressionante. Le relazioni che su tali epidemie ci sono state date giustificano a pieno il sospetto che effettivamente si trat-

(*) Baiardi A., *Contributo all'etiologia della dissenteria epidemica in Italia*. Roma, Stamperia Reale 1903.

tasse della tipica dissenteria epidemica... che in tal caso diverrebbe un' affezione tutt' altro che infrequente, almeno in queste regioni.

Nell'attesa che, col ritornare della stagione propizia, ci sia data l'opportunità di continuare con questo indirizzo le nostre osservazioni su più larga scala — e noi siamo sicuri che pur troppo non mancheranno le occasioni — noi abbiamo esposto ora i nostri risultati, anche nella speranza che possano servire di incitamento ad altri ad accompagnarsi a noi nel compito che si siamo proposto.

Non sarà questo un lavoro inutile, perchè soltanto un numero rilevante di osservazioni insieme ad uno studio esatto della epidemiologia di questa affezione, potranno essere di spinta alle Autorità, a che vengano adottate e prescritte quelle norme e quei provvedimenti profilattici che sono in vigore per molte malattie infettive e sono invece del tutto trascurati per la dissenteria. Per la sua contagiosità, il rilevante numero di persone che colpisce, i postumi, l'elevata percentuale di morti, questa malattia non è meno pericolosa e dannosa di altre fra le più temute, e per essa attualmente non è neppure prescritta la denuncia obbligatoria

Pavia, 3 novembre 1905.

Istituto Anatomico della R. Università di Torino
diretto dal Prof. R. Fusari

Divisione verticale totale dell' «os zygomaticum» nel cranio umano

Nota del Dott. **B. NICOLA**, *Settore*

Intendo con questa breve nota occuparmi di una disposizione anatomica, veramente rara, da me riscontrata, la quale senza dubbio presenta dell'interesse per la difficoltà di dare un giudizio preciso circa il significato suo anatomico e morfologico.

Si tratta di un cranio completo (N. 255 Catalogo-Varietà), del quale non posseggo alcuna indicazione speciale, appartenente colla massima probabilità ad una donna, il cui osso zigomatico di destra mostra sulla superficie facciale, una fessura la quale dal contorno orbitario si estende in basso sino al margine masseterino dell'osso stesso.

Particolarità. — Suture aperte, osso pterico a destra, forame infrasquamoso di Gruber a sinistra. Piccolo ossicino nasofrontale.

Da alcune principali misurazioni prese secondo le norme stabilite da Sergi (13) risulta che il cranio è ipsicefalo, iperbrachicefalo, cameprosopo, leptorrino, ipsiconco, brachistafilino; dalla ***norma verticalis*** si dimostra come ***sphenoides latus*** (Sergi) non ostante un leggero grado di plagiocefalia della volta; l'apertura ***pyriformis*** è antropina (Mingazzini).

Eccone le misurazioni:

Diametro anteroposteriore		mm. 150
» trasversale massimo		» » 137
» basilobregmatico		» » 128
Indice cefalico	91	
» verticale	85	

Curva totale orizzontale		mm. 462
» trasversale totale		» » 430
» occipito frontale		» » 315
Altezza totale della faccia		mm. 107
» della faccia superiore		» » 59
Larghezza bizigomatica		» » 121
Indice facciale totale	.88	
» » superiore	48	
» nasale	46	
» orbitario D. S.	87	
» palatino	89	
Capacità craniana	1040	

L'anomalia, come ho accennato, ha sede a destra, mentre a sinistra vi ha il comportamento normale; a destra cioè è visibile sulla superficie facciale dell'osso zigomatico una fessura alquanto regolare e superficiale la quale partendo superiormente dalla porzione laterale del contorno orbitario a 16 mm. dall'interlinea articolare zigomaticofrontale, si dirige da prima per breve tratto medialmente ed in basso, ed arrivata a 7 mm. dalla linea interarticolare zigomaticomascellare ed a 4 mm. dal contorno orbitario, si piega in basso con decorso rettilineo e quasi verticale e termina al margine masseterino dell'osso zigomatico nel punto di unione di questo osso col mascellare superiore. In questo modo la superficie facciale dell'osso zigomatico viene, per così dire, divisa in due porzioni, una mediale ed anteriore, l'altra laterale. La prima è di forma rettangolare coll'apice in basso, la cui base corrisponde alla porzione inferiore del contorno orbitario, ed i lati sono in rapporto, medialmente col *processus pyramidalis* del mascellare superiore, e lateralmente coll'altra porzione, quella laterale, la quale ha una forma irregolarmente quadrangolare.

Dell'anomala fessura non esiste traccia alcuna nè sulla superficie orbitale, nè sulla superficie temporale dell'osso zigomatico.

Si tratta qui di una vera disposizione anatomica ovvero di un semplice caso accidentale, e quale la spiegazione?

Secondo le opinioni della maggior parte degli Autori la esistenza di una divisione verticale e totale dell'osso zigomatico sarebbe cosa impossibile, epperciò nel mio caso si dovrebbe pensare ad un fatto puramente accidentale.

Meckel nel suo trattato d'anatomia (11) cita un caso di bipartizione totale dell'osso zigomatico, in cui l'anomala sutura è verticale e le rispettive porzioni dell'osso diviso sono una anteriore e l'altra posteriore. Però Breschet (2) nega la possibilità dell' esistenza di una tale disposizione, « non essendo ancora stata riscontrata nella letteratura anatomica ». Nei due casi (N.os 1068 and 1069, College of Physicians and Surgeons, New-York) ricordati da Hrdlička (8) di ossa malari umane con divisione verticale, l'anomala sutura era dovuta ad un fatto accidentale per traumatismo sofferto, infatti



Divisione verticale totale dell' « os zygomaticum ».

come dice l'A. stesso « Both of these malars present a pro-
« nounced depression over their temporal portion. Some force
« was undoubtedly applied to this point, and the malar bone
« was fractured over and along the line of the internal malo
« maxillary articulation. The border of the maxillary articular
« surface acted as a fulcrum over which the bone broke. There
« is no callus formation, and both cases bear some resem-
« blance to a malar suture » (Fig. 13, and 14).

Infine, Legge (9) a proposito della bipartizione dell'osso zigomatico fa osservare che la divisione verticale del malare può solo avvenire in quella porzione dell'osso che rimane al disopra della sutura trasversale esistente nel caso della for-

mazione del così detto « os japonicum », la quale risulta composta del premalare e del postmalare; non mai nell'inferiore la quale, risultando del solo ipomalare è naturalmente indivisibile.

Ciò non di meno, in seguito ad un minuto esame del caso in questione, mi venne dato rilevare alcuni fatti e particolari i quali, contrariamente alla comune opinione degli Autori, anzichè per un caso semplicemente accidentale, depongono piuttosto per una vera disposizione anatomica. Infatti, la superficie facciale dell'osso in questione è perfettamente piana e regolare e così pure su tutta la superficie del cranio non esistono callosità, depressioni od altri segni i quali possano far sospettare una lesione traumatica.

Inoltre, esaminando attentamente con una lente a buon ingrandimento la porzione media dell'anomala fessura che è più ampia, si vedono profondamente delle esilissime dentellature provenienti dai margini opposti della fessura e mutuamente corrispondentisi: ora questo è interessante perchè ci porta a pensare piuttosto ad una vera anomala disposizione dell'osso, che ad un fatto accidentale.

Secondariamente, confrontando fra loro le grandezze dei due zigomatici troviamo che esse variano sensibilmente.

L'altezza dello zigomatico (misurata dal margine inferiore alla sutura frontozigomatica) è di mm. 38 a destra e mm. 39 a sinistra, la larghezza (dal punto medio della linea articolare temporozigomatico a quella corrispondente in linea orizzontale della sutura zigomaticomascellare) è di mm. 28 a destra e di mm. 26 a sinistra; l'indice zigomatico [Matiegka (1)] è di 84 a destra e di 75 a sinistra. Da queste misurazioni appare evidente come alla anomalia in questione, e questo ha la sua importanza, si accompagni un maggior sviluppo in larghezza dell'osso con un minor sviluppo in altezza: ciò sta in rapporto alle note leggi sull'accrescimento delle ossa in re-

(1) Tale indice zigomatico è espresso dalla formula

$$\frac{\text{larghezza media} \times 100}{\text{altezza}}.$$

lazione colla direzione delle suture aperte. Il fatto ora osservato è appunto analogo a quello che occorre nella divisione orizzontale dell'osso zigomatico, perchè come hanno dimostrato Zoja (12), Riccardi (12) l'osso zigomatico diviso trasversalmente è più grande dell'ordinario e, mentre nello stato normale la sua altezza varia dai 21 ai 30 mm., quando è diviso oscilla fra i 28 e 36 mm. Secondo Matiegka (10) poi, mentre normalmente l'indice zigomatico è di 78 in media, per i zigomatici bipartiti da sutura trasversale è solo di 55,6.

Ho anche voluto vedere se fra i varii modi di distribuzione dei forami zigomaticofacciali ve ne fosse qualcuno che potesse ricordare nella disposizione sua, la fessura anomala da me riscontrata. È noto che tali forami sono equivalenti di suture anomale come hanno osservato Calori (3) per i wormiani interpalatini, Giuffrida-Ruggeri (5) per la divisione della grande ala dell'osso sfenoide e Matiegka per le suture anomale per l'osso zigomatico stesso.

Anzi quest'ultimo Autore richiamando l'attenzione degli studiosi sull'importanza anatomica dell'aumento in numero dei detti forami zigomaticofacciali, così si esprime: « In dieser Hinsicht scheinen uns die « foramina zygomatico-facialia » namentlich wenn sie vermehrt sind, einen Anhaltspunkt zu bieten. Denn man kann dieselben wohl als eine natürliche und sehr zeitlich bestehende Grenze zwischen den Ossificationsgebieten betrachten, wenn sie auch später von dem ossificirendem Gewebe umflossen und eingeschlossen werden ».

In quattro crani umani, fra mille e più esaminati (n[i] 106 e 146 Collezione Varietà e n[i] 33 e 175 Collezione Criminali) i forami zigomatico-facciali in numero di 3 o 4, stanno disposti lungo una linea pressochè verticale, la quale partendo dalla porzione inferiore del contorno orbitario viene a raggiungere inferiormente il margine masseterino dell'osso zigomatico: il forame inferiore però occupa solo o la metà o tutt'al più il terzo inferiore della superficie facciale dell'osso, distando almeno 9 mm. dal suo margine inferiore.

Tale disposizione dei forami zigomaticofacciali non ricordata nè dal Matiegka nè dall'Hrdlička, parmi possa stare in qualche rapporto colla fessura verticale riscontrata nel

cranio in questione. Infatti, se realmente questi forami zigomatico facciali quando sono aumentati in numero sono disposti su delle linee le quali ricordano nella posizione loro le speciali e ben caratteristiche suture anomale dell'osso malare, nei casi sopra ricordati in cui detti forami segnano una linea verticale, si deve pensare alla possibile esistenza di una divisione verticale totale dell'osso zigomatico.

Dal complesso delle ragioni sovraesposte io inclinerei quindi a considerare il caso da me descritto come una vera e propria varietà anatomica e non dovuta ad un fatto puramente accidentale. Ed allora quale l'interpretazione?

È difficile dare un giudizio preciso circa il significato dell'anomalia trattandosi di un caso affatto isolato ed anche poco dimostrativo.

Alla porzione mediale dell'osso diviso non credo si possa attribuire il significato di osso jugale, poichè per la ubicazione sua nel cranio umano, come fanno osservare Albrecht (1) e Legge, esso deve essere compreso tra il mascellare superiore e la porzione inferiore dell'osso zigomatico, quella cioè che corrisponde all'ipomalare.

Neppure detta porzione del malare diviso rappresenta il premalare secondo i concetti di Gruber (7), Virchow (16), Albrecht, Breschet, Calori (4), Testut (14) Legge, Giuffrida Ruggeri (16) Hrdlička, Matiegka, ecc., poichè tale elemento osseo che unito al postmalare costituisce l'epimalare, occupa esclusivamente solo la porzione superiore dell'osso zogomatico quella cioè che sovrasta all'ipomalare.

Una spiegazione probabile dell'anomalia la possiamo trovare forse nella genesi dell'osso stesso.

In questi ultimi tempi Toldt (15) fondandosi su vari metodi di ricerca ci ha dato criteri esatti circa lo sviluppo e la struttura dell'osso zigomatico ponendo così fine alle controverse questioni circa il numero e la rispettiva ubicazione dei nuclei ossificativi dell'osso stesso.

Egli, infatti, ha potuto dimostrare come l'osso zigomatico si sviluppi normalmente da un solo nucleo primitivo di ossificazione, nel successivo sviluppo a questo si vengono a sovrapporre altri quattro punti secondari o complementari di

ossificazione, dei quali uno occupa la superficie facciale e gli altri tre la superficie infratemporale del tessuto primitivo di ossificazione.

Ora riguardo all'interpretazione dell'anomala sutura da me descritta, si può pensare che la lamina di ossificazione complementare che si sovrappone sulla superficie facciale del tessuto basale ossificativo dello zigomatico, invece di essersi, come di norma, sviluppata da un unico punto, si sia in via veramente eccezionale originata da due punti distinti di ossificazione; oppure, e questa parmi l'ipotesi più attendibile, si può credere che cause speciali abbiano ostacolato ed impedito, per ragione meccanica, la riunione delle irradiazioni ossee del nucleo complementare di ossificazione che occupa la superficie facciale del tessuto fondamentale di ossificazione dell'osso stesso, restandone così tracce evidenti nella anomala sutura da me osservata.

BIBLIOGRAFIA

1. P. Albrecht, Sur le crâne remarquable d'un idiote de 21 ans. Communications faite a la Soc. d'Anthropol. de Bruxelles 1883.
2. G. Breschet, Recherches sur differentes pièces osseuses du squelette de l'homme ou des animaux vertébrés. II Mem. de l'os malaire ou jugal. *Annales d. scien. natur.* Sér. 3. Zoologie Tom. I. Paris 1844.
3. L. Calori, Delle anomalie più importanti di ossa, vene, arterie ecc. *Memoria dell'Accademia di scienze dell'Istituto di Bologna*, Ser. II, Tom. VIII, 1869.
4. Id., Su le anomalie dell'osso zigomatico ecc. Ibid. Serie V Tom. III. 1893.
5. V. Giuffrida-Ruggeri, Divisione longitudinale dell'ala magna dello sfenoide (osso pretemporale). *Anatomischer Anzeiger*, Bd. XVIII, 1900.

6. V. Giuffrida-Ruggeri, Un osso zigomatico tripartito ed altre rare anomalie. *Rivista di Freniatria e Medicina legale*, 1897.
7. W. Gruber, Monographie über das zweigetheilte Jochbein, os zygomaticum bipartitum bei Menschen und d. Säugethieren. Wien, 1873 (cit. Matiegka).
8. A. Hrdlicka, New Instances of complete division of the Malar Bone, with Notes on incomplete Division. *The American Naturalist*. Boston 1902.
9. F. Legge, Sul significato morfologico dell'osso prebasiocci-pitale e sulla presenza dell'os jugale nel cranio umano. *Bollett. della R. Accademia Medica di Roma*. An. XIII, F. II, 1887.
10. H. Matiegka, Ueber das « os malare bipartitum ». *Anatomischer Anzeiger*. Bd. XVI, N. 20, 1899.
11. I. F. Meckel, Handbuch d. menschlichen Anatomie. Halle-Berlin. 1816. Bd. II.
12. P. Riccardi, Suture anomale dell'osso malare. *Archivio per l'Antrop. e l'Etnol.* Vol. VII, 1877; e Vol. VIII, 1878; Vol. IX, 1879.
13. S. Sergi, Specie e varietà umane, Torino 1900.
14. L. Testut, Trattato di Anatomia umana. (Trad. Sperino e Varaglia). Vol. I, Part. I, 1896.
15. K. Toldt (junior). Entwickelung und Structur des menschlichen Jochbeines. *Aus den Sitzungsberichten d. Kais. Akad. der Wiss.* Wien. Bd. CXI, Abt. III, 1902.
16. Virchow, Ueber die ethnologische Bedeutung des Os malare bipartitum. *Monatsberichte der Kön. Preuss. Akad. d. Wissensch.* Berlin 1881.
17. G. Zoja, Descrizione del Gabinetto d'Anatomia di Pavia. *Osteologia*, N. 91-95, 1873.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 5.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Torino
diretto dal Prof. Pio Foà

Dottor **SANTI PUSATERI**

Ricerche sperimentali sul comportamento dei corpi estranei nelle cavità nasali

Tavola IV

Durante quest'ultimo biennio, nello studiare microscopicamente il ricco materiale anatomo-patologico della Clinica e dell'Istituto di Otorinolaringologia di Torino, diretti dal Prof. G. Gradenigo, ha attirato la mia attenzione il fatto che sovente tumori di origine dagli strati sottoepiteliali e sporgenti liberi nelle cavità nasali, specie se occludono queste completamente e da lungo tempo, rimangono tapezzati alla loro superficie anzichè dal normale epitelio cilindrico vibratile, da uno spesso strato di epitelio pavimentoso stratificato in cui gli elementi dello strato superficiale vanno perdendo il nucleo trasformandosi in squame, presso a poco come avviene nella pelle.

Epitelio piatto a parecchi strati mi era stato dato riscontrare in una donna, sopra tessuto di granulazione esistente sul setto nasale, perforato per azione di un corpo estraneo (pezzo di gomma elastica) che giaceva nella cavità nasale destra da più di 20 anni (1). Questo caso confermava ancora

(1) Pusateri S., Sopra un caso di rinolitiasi. *Archivio italiano di otologia rinologia e laringologia*. Vol. XVI, fasc. 4°.

più come corpi estranei possano permanere a lungo nelle cavità nasali senza dare disturbi generali e provocando fatti reattivi locali di lieve entità. È inoltre oggidì controversa la quistione della eziologia della cosidetta rinite caseosa; dappoichè alcuni Autori ammettono che essa costituisca una entità morbosa a sè, dovuta all'azione di speciali microrganismi, mentre altri non riconoscono in essa che un epifenomeno di svariate preesistenti lesioni delle cavità nasali. Queste darebbero luogo ad un processo suppurativo, ed il secreto purulento ostacolato nel suo normale deflusso dagli orifizii delle cavità nasali per cause diverse, come corpi estranei, deviazione del setto, ipertrofia dei cornetti, etc., ristagnerebbe e si concretizzerebbe, nessun altro disturbo cagionando che un ostacolo meccanico alla respirazione nasale.

Queste osservazioni e considerazioni mi hanno suggerito l'idea di seguire passo a passo sperimentalmente le graduali alterazioni dei tessuti delle cavità nasali in seguito alla presenza in esse di un corpo estraneo, e di studiare se e quali disturbi locali o generali possano derivarne all'economia animale.

Come animale di esperimento ho preso in principio il cane di varia età e peso. Dopo esperienze preliminari ho potuto accertare che introducendo un corpo estraneo nelle cavità nasali sino a metà della distanza che corre tra le bozze frontali e le aperture delle narici, questo veniva a cadere a metà circa della lunghezza del setto cartilagineo; inoltre esso si rinveniva quasi costantemente in contatto all'interno col setto ed all'esterno con il labirinto della *concha anterior*.

Cloroformizzato l'animale, proiettando con uno specchio frontale un fascio di luce nella narice destra, ne dilatavo l'apertura con uno speculo auricolare di Politzer, e cacciavo dentro la cavità nasale il corpo estraneo con una pinza a baionetta a branche lunghe e sottili. Dopo un certo periodo di tempo ucciso l'animale, con una sega sezionavo la testa in metà nel senso anteroposteriore, avendo accortezza

a livello del dorso del naso di deviare lo strumento un poco a sinistra sull'osso nasale, onde evitare che la sega intaccasse la mucosa del setto della cavità nasale di questo lato. Studiata questa cavità, con una forbice staccavo il setto cartilagineo per intero dalle sue inserzioni ossee, e lo passavo all'esame microscopico insieme al labirinto della ***concha anterior*** di destra e di sinistra ed a qualche brandello di mucosa che potevo distaccare dal ***marsupium nasale***. Il tutto sezionavo in serie frontali, ed avevo in tal modo allo studiò microscopico: mucosa delle cavità nasali, cartilagine del setto ed osso delle lamelle di sostegno del labirinto della ***concha anterior***. Lo studio del setto così fatto mi offriva a considerare le alterazioni della mucosa della cavità destra, in esperimento, in rapporto con la mucosa normale esistente allo stesso livello sulla sua faccia sinistra. I pezzi, fissati in alcool, venivano inclusi in paraffina e colorati in generale coi comuni mezzi protoplasmatici e nucleari. Come corpi estranei mi son servito in principio di pezzi di spugna tagliati a forma cilindrica, lunghi due centimetri e mezzo e del diametro di due centimetri circa, che introducevo asciutti nella cavità nasale destra, e che in seguito, impregnandosi della secrezione nasale, gonfiavansi esercitando pressione sulle pareti di questa. Ho potuto constatare però che la spugna gonfiandosi esercitava nella cavità nasale una pressione grave, non lenta e continua come era mio intendimento, e cagionava rapidamente fatti distruttivi perforando il setto e cadendo quasi completamente nella cavità nasale opposta. Per cui abbandonai presto quèsto genere di corpi estranei, e passai a servirmi di batuffoli di cotone della medesima dimensione circa, anch'essi come la spugna precedentemente sterilizzati. Appena riavutisi gli animali dalla cloronarcosi cominciavano a starnutire fortemente e replicatamente, e se la spugna gonfiando si adattava nella cavità nasale senza poter essere espulsa, il cotone veniva facilmente ricacciato, non ostante che avessi ricorso alla sutura con fili di seta o metallici della narice, cruentandone o non i margini, sutura che l'animale disfaceva aiutandosi anche colle zampe.

Una prima ricca serie di esperienze quindi non approdò

quasi ad alcun risultato. Riprodussi in seguito le stesse esperienze con batuffoli di cotone nel coniglio e trovai che l'animale vi si prestava perfettamente: in nessun caso il batuffolo venne ricacciato. Su questi animali ho potuto eseguire quindi una serie piuttosto numerosa di esperienze, ed io ne esporrò i risultati dopo di aver riassunto quei pochi che potei ottenere nei cani sia con la spugna, sia con il batuffolo di cotone.

Esperienze sui cani.

a) *Pezzo di spugna.* - Ho cacciato un pezzo di spugna dentro la cavità nasale destra di un giovane cane. Questo appena riavutosi dalla cloronarcosi starnutisce fortemente per tre giorni di seguito. Dalla narice destra cola dopo 2 giorni abbondante secrezione sierosa limpida, che in sesta giornata si trasforma in purulenta. Sacrificato l'animale dopo nove giorni e spaccata la testa a metà, rilevasi sul setto cartilagineo, presso il suo terzo posteriore, una perforazione ovalare col massimo diametro nel senso antero posteriore di un centimetro e mezzo circa e col diametro massimo verticale di 5 millimetri. Attraverso questa perforazione la spugna sporge verso la cavità nasale sinistra senza però venire in contatto colla parete esterna di questa, la quale presenta il rivestimento mucoso edematoso e diffuso di piccole chiazze emorragiche in quasi tutta la sua estensione. Gli stessi fatti rilevansi a carico della mucosa che ricopre la faccia del setto che guarda questa cavità. Staccato il setto cartilagineo dalle sue inserzioni ossee, il batuffolo, impregnato di muco-pus, appare aderente ai margini della perforazione, dove la mucosa è infiltrata di sangue, edematosa e granuleggiante. In tutto il resto di questa faccia del setto, come sulla parete esterna di questa cavità, la mucosa presenta numerose emorragie puntiformi. Guardando il setto per trasparenza questo appare assottigliato tutt'attorno alla perforazione. Il labirinto della *concha anterior*, sul quale fa anche pressione la spugna, è ricoperto da mucosa in preda ad infiltrazione sanguigna, ed appare di consistenza più molle di quello della cavità nasale apposta. All'esame microscopico

delle sezioni del setto, per tutto il tratto che era caduto in contatto con la spugna, la mucosa è sprovvista del suo rivestimento epiteliale ed in preda a stravasi sanguigni nei suoi strati più superficiali, ed a considerevole infiltrazione parvicellulare diffusa negli strati più profondi, anche in punti lontani, ove l'epitelio appare integro. A livello della perforazione poi il tessuto mucoso delle due faccie del setto è nettamente interrotto nella sua continuità: è sparso di vasi dilatati e ripieni di sangue e di focolai d'infiltrazione linfocitaria, e presenta ai margini un tessuto di granulazione costituito di giovani fibroblasti, solcato da capillari di nuova formazione, ed in mezzo a cui è ancora intensa l'infiltrazione di globuli bianchi. Tutt'attorno alla perforazione la perdita della sostanza cartilaginea è più estesa di quella della mucosa, ed al suo posto fra le due faccie interne della mucosa che ricopre normalmente il setto vi è un considerevole stravaso sanguigno in mezzo a cui pescano i margini della cartilagine superstite, la quale nei suoi estremi liberi appare più pallida nella sua sostanza fondamentale, e presenta cellule con nucleo vescicolare e protoplasma in degenerazione granulosa. In mezzo allo stravaso sanguigno esistono liberi piccoli blocchi di cartilagine del setto ancora integri nelle loro parti centrali, mentre alla periferia presentano invasione di elementi linfocitarii attorno alle capsule cartilaginee. Nel labirinto della ***concha anterior***, il quale nei giovani cani è costituito da parecchie lamelle cartilaginee coperte da mucosa, notansi in molti punti stravasi sanguigni attorno a vasi fortemente dilatati, ed infiltrazione parvicellulare diffusa. Qui è rilevabile il fatto che in alcune lamelle che venivano a trovarsi in contatto con il corpo estraneo è in gran parte scomparso lo scheletro cartilagineo primitivo, il quale è stato rimpiazzato da giovane tessuto connettivo che comprende qua e là cellule giganti, aggruppate od isolate, e tratti più o meno grandi di una sostanza omogenea, ialina che si colora intensamente con l'ematossilina e che costituisce un resto della cartilagine preesistente in via di calcificazione, necrosata. In corrispondenza delle lamelle ove è avvenuta tale trasformazione l'epitelio di rivestimento della mucosa non presenta alcuna interruzione nella sua continuità sebbene in

qualche punto appaia assottigliato per avvenuta desquamazione (Vedi Fig. I).

b) ***Batuffolo di cotone.*** - Ho introdotto batuffoli di cotone nella cavità nasale destra di 14 cani allo scopo di sacrificarli in epoche differenti. Visto che gli animali riuscivano, emettendo il corpo estraneo, ad assicurare la pervietà della loro fossa nasale, ad una gran parte di essi suturai l'orifizio della narice recentandone alcune volte i margini. Ciò a nulla valse, e sacrificando gli animali dalla terza alla 75ª giornata trovai le cavità nasali libere e di aspetto perfettamente normali, tranne che in tre casi in cui il cotone rimase in posto.

Eccone brevemente i risultati:

In un primo animale, sacrificato in terza giornata, il batuffolo impregnato di muco rilevasi in contatto del setto nasale cartilagineo nel suo terzo medio, ed all'esterno con le lamelle della ***concha anterior:*** in questi punti la mucosa appare priva della sua lucentezza normale e leggermente granulosa, mentre nelle parti vicine è iperemica. Al microscopio, in corrispondenza della mucosa nel setto in contatto del batuffolo, dello strato epiteliale non si vede che qualche cellula in necrobiosi, mentre negli strati sottoepiteliali vi è modica infiltrazione emorragica. Gli stessi fatti rivelansi sulla mucosa che ricopre le lamelle del labirinto della ***concha anterior,*** mentre nulla rilevasi a carico del sostegno cartilagineo di queste in via di calcificazione.

In un animale sacrificato dopo sette giorni il batuffolo è inzuppato di muco-pus, ed il reperto macroscopico è identico al precedente. Microscopicamente sulla mucosa in contatto del batuffolo vi è desquamazione completa dell'epitelio ed infiltrazione parvicellulare sino agli strati profondi; in punti vicini vi sono poi vasi dilatati e ripieni di sangue circondati da modico stravaso sanguigno.

Nel terzo animale, trovato morto dopo 14 giorni, la cavità nasale in esperimento era completamente ripiena di pus sanioso, e la mucosa facilmente si spappolava all'atto di volerne raccogliere qualche brandello per l'esame microscopico. Il labirinto della ***concha anterior*** era caduto completamente in necrosi, ed il batuffolo, perforato il setto, si rinveniva nella cavità nasale

sinistra. A livello della lamina eribrosa dell'etmoide, a destra dell'apofisi cristagalli, la pia meninge appariva per l'estensione di una moneta da cinque centesimi infiltrata di un denso strato di pus di aspetto simile a quello rinvenuto nella cavità nasale.

L'animale era in istato di putrefazione, e mi fu quindi impossibile fare quelle ricerche che potessero chiarirmi la causa della morte, come per esempio l'esame batteriologico della milza e del sangue.

Questo reperto necroscopico ad ogni modo, sembrami, merita di essere messo in rilievo per l'importanza che assume nella spiegazione di possibili complicazioni endocraniche di origine dalle cavità nasali.

Esperienze sui conigli.

Batuffolo di cotone. - Ho esperimentato sopra 13 conigli adulti del peso di tre chilogrammi circa, sacrificandoli rispettivamente dopo 3, 5, 7, 10, 16, 20, 25, 34, 52, 61, 75, 95 e 105 giorni.

Nell'animale sacrificato dopo tre giorni si rinviene la cavità nasale destra ripiena di secrezione mucopurolenta di aspetto biancastro, ed il batuffolo di cotone, inzuppato della medesima sostanza, aderisce in tutta la sua lunghezza al setto nasale producendovi un'escara necrotica superficiale della mucosa con ai margini un denso accumulo di essudato fibrinoso. Tutt'attorno per un raggio di più di un centimetro e sulla parete nasale esterna la mucosa è in uno stato d'iperemia accentuata con vasi sanguigni molto iniettati. L'esame microscopico e batterioscopico della secrezione fa rilevare un'abbondanza di cellule purulente, miste a filamenti di muco, presenza di epitelii e di globuli rossi del sangue, ed una ricca flora batterica a preferenza bacillare. In tutto il tratto del setto occupato dal batuffolo, ed anche nelle parti vicine ricoperte da essudato fibrinoso, la mucosa sprovvista di epitelio è intensamente infiltrata di linfociti.

In punti più lontani della mucosa l'epitelio di rivestimento

è integro, e si rinvengono vasi molto dilatati e ripieni di sangue. La mucosa corrispondente della parete nasale esterna presentasi nei punti più superficiali in preda ad infiltrazione parvicellulare diffusa e ricoperta dal suo epitelio normale.

Nell'animale sacrificato dopo 5 giorni non rilevasi raccolta di pus nella cavità nasale, ed il batuffolo impregnato di secrezione mucosa si adagia sul setto cartilagineo, sul quale ha prodotto un'escara profonda di qualche centimetro di diametro: tutt'attorno e sulla parete esterna nasale corrispondente la mucosa è intensamente iperemica. All'esame microscopico a livello dell'escara la cartilagine risulta completamente priva del rivestimento mucoso ed i margini della mucosa preesistente appaiono in necrosi ed in preda ad invasione di leucociti polinucleati. Qui la sostanza cartilaginea è più pallida, con capsule prive di cellule. Tra la cartilagine poi e la mucosa del setto di sinistra vi è un denso accumulo di leucociti che allontana nettamente i due strati fra di loro: del resto la mucosa di questo lato nulla presenta d'importante tranne una intensa dilatazione del lume di tutti i suoi vasi e qualche punto di desquamazione del suo epitelio di rivestimento, mentre gli stessi fatti vasali rilevansi in tutto il resto della mucosa sita attorno all'escara del setto e sulla parete esterna corrispondente della cavità nasale operata.

Nel terzo coniglio, ammazzato in settima giornata, il reperto macroscopico è simile al precedente e microscopicamente rilevasi che in tutta la zona del setto nasale in contatto della quale giaceva il batuffolo, nei punti più centrali la mucosa manca completamente sulla cartilagine, mentre alla periferia per un breve tratto cade in necrosi trasformandosi in una sostanza granulosa che si colora intensamente con l'eosina, e nel resto presentasi coperta dal suo epitelio con vasi dilatati e ripieni di sangue, e con intensa infiltrazione parvicellulare diffusa. Progredendo poi verso la cavità nasale sinistra riscontrasi un denso accumulo di globuli bianchi del sangue in disgregazione che da una parte invade la sostanza fondamentale e le capsule della cartilagine e dall'altra la mucosa della faccia sinistra del setto, giungendo in qualche punto sino allo strato epiteliale. In altri punti sono più gravi i fatti di-

struttivi, poichè il setto appare interrotto nella sua continuità, e l'interstizio è occupato da pezzi di cartilagine necrosata e di mucosa ancora ben conservata, cementati fra di loro da un accumulo di globuli bianchi, nel mentre gli estremi dei due monconi cartilaginei cadono anch'essi in necrosi per morte delle cellule e successiva invasione e distensione delle capsule per parte di elementi bianchi del sangue. Nei punti circonvicini la mucosa del setto che guarda la cavità nasale sinistra presenta stravasi sanguigni recenti e vasi iniettati fortemente di sangue.

L'animale sacrificato in nona giornata presenta ristagno mucopurulento nella cavità nasale destra e perforazione del setto cartilagineo, ai cui margini la mucosa appare infiltrata intensamente, sia a destra come a sinistra. L'esame microscopico del setto ulcerato fa rilevare margini della mucosa di ambo i lati privi di epitelio ed ispessiti per grave dilatazione vasale ed infiltrazione parvicellulare diffusa, e perdita di sostanza della cartilagine a forma di becco di flauto procedendo da destra verso sinistra. L'iperemia vasale della mucosa di ambo i lati si continua ancora per un certo tratto alla periferia dell'ulcerazione in punti ove è ricoperta dal suo epitelio intatto.

Il batuffolo di cotone, inzuppato di secrezione mucosa appare in contatto del solo setto nasale nel coniglio ucciso in 10ª giornata, provocando lieve abrasione della mucosa in questo punto, ed iperemia tutt'attorno anche nel tratto della parete nasale esterna corrispondente. Nulla microscopicamente è a carico della cartilagine del setto: avvi disepitelizzazione ed infiltrazione parvicellulare modica in tutta la zona di mucosa in contatto con il cotone.

Nell'animale sacrificato in 16ª giornata il batuffolo impregnato di secrezione mucopurulenta aderisce intimamente alla mucosa del setto la quale dai margini gli manda tutt'attorno un finissimo tessuto di granulazione. Tolto delicatamente questo, il setto appare assottigliato ed incurvato a sinistra, dal qual lato la mucosa per un buon tratto è intensamente iperemica. All'esame microscopico sul tratto di setto in contatto col batuffolo la cartilagine spogliata del suo rivestimento mucoso appare pallida, priva di cellule ed interrotta

per un buon tratto nella sua continuità. Da questo lato ai margini della mucosa integra, aderisce del tessuto di granulazione, in mezzo a cui è discreta ancora l'infiltrazione di globuli bianchi, Procedendo verso sinistra, il medesimo tessuto ricco di capillari e meno infiltrato di elementi sanguigni salda fra di loro i due monconi della cartilagine e della mucosa che guarda la cavità nasale opposta, interrotti nella loro continuità, e rimane coperto a questo livello da uno strato di epitelio cilindrico vibratile di nuova formazione, simile a quello preesistente che tapezza la mucosa limitrofa.

Gli stessi fatti riscontransi nel coniglio sacrificato dopo 20 giorni, nel quale le lamelle della *concha anterior* appaiono atrofiche, di consistenza molle, e coperte da mucosa pallida. Il cotone aderisce intimamente alla mucosa del setto, per cui si asporta e si seziona in serie frontali questo unito al batuffolo. All'esame microscopico la cartilagine del setto appare integra in tutta la sua lunghezza, incurvata verso sinistra e ricoperta da questo lato da mucosa normale. Il batuffolo risulta aderente alla lamina cartilaginea per tessuto connettivo di nuova formazione costituito da fibre con nuclei allungati disposto nel senso longitudinale, e che procedendo verso il lume della cavità nasale costituiscono una trama a larghe maglie dentro le quali sono compresi gruppi di filamenti di cotone e grosse cellule giganti. Esse si rendono man mano meno compatte miste a giovani elementi fibroblastici e solcate da capillari neoformati.

Il giovane connettivo poi si va diradando frammisto ad accumuli di globuli bianchi, finchè non rimane che il cotone cosparso in mezzo alle sue fibre da corpuscoli sanguigni in disgregazione.

Tutt'attorno al batuffolo la mucosa del setto manda sul tessuto neoformato per una certa altezza un rivestimento di epitelio cilindrico vibratile, più alto di quello delle parti vicine ed in attività funzionante e proliferativa. Le lamelle della *concha anterior* sono in preda ad atrofia semplice.

Il batuffolo di cotone non aderisce al setto nell'animale sacrificato dopo 25 giorni, però vi ha prodotto una perforazione di forma ovale col massimo diametro nel senso ante-

roposteriore, a margini infiltrati e con mucosa di ambo i lati iperemica per un raggio di qualche centimetro. Il reperto del labirinto della *concha anterior* è simile a quello del caso precedente, e microscopicamente le lamelle ossee presentansi in uno stato di avanzata atrofia, ridotte molto nel loro spessore e coperte da mucosa infiltrata di linfociti e rivestita di epitelio normale. Ai margini della perforazione del setto la cartilagine che guarda il lume di questa è ricoperta da uno strato di tessuto connettivo di nuova formazione, compatto, tappezzato da uno strato di epitelio cilindrico interrotto solo in qualche punto centrale. Il cotone è inzuppato di corpuscoli sanguigni bianchi necrosati, e tutt'attorno negli strati periferici presenta una zona ove in mezzo ad intenso accumulo di linfociti misti a plasmacellule ed a cellule giganti notasi qua e là presenza di giovani cellule fibroblastiche.

Nel caso di 34 giorni il reperto è quasi identico al precedente: risulta una piccola perforazione del setto di forma rotonda con le particolarità microscopiche notate più sopra. In punti più lontani dalla perforazione ove il setto appare più assottigliato per la lenta compressione del corpo estraneo, per invasione di tessuto connettivo di nuova formazione di origine pericondrale la lamina cartilaginea appare in molti punti interrotta nella sua compagine dando origine a delle isole di cartilagine, delle quali alcune conservano inalterata la sostanza fondamentale mentre le capsule cartilaginee rimangono schiacciate, il protoplasma delle cellule cade in vacuolizzazione ed il nucleo si allunga conservando intatta la sua costituzione istologica; altre nelle quali la sostanza fondamentale è andata disciolta ed invasa dal connettivo, e le cellule cartilaginee rimaste libere si sono adattate alla loro nuova funzione assumendo un aspetto identico a quello delle fibrocellule connettive. Il batuffolo alla sua periferia per un terzo del suo diametro è invaso tra i suoi filamenti da giovani granulazioni in mezzo alle quali abbondano capillari sanguigni, corpuscoli bianchi del sangue e plasmacellule.

Mentre nell'animale sacrificato dopo 52 giorni il batuffolo di cotone inzuppato di scarsa secrezione purulenta si adagia leggermente sul setto, provocando in tutta la zona corrispon-

dente di questo e del labirinto della *concha anterior*, che appare atrofico, lieve iperemia della mucosa senza sfaldamento dell'epitelio, in quello ammazzato dopo 61 giorni cola di già da tutte e due le narici una secrezione purulenta bianco-lattiginosa la quale riempie la cavità del *marsupium nasale*, della *concha posterior* della fossa nasale destra e delle cellule etmoidali di destra e di sinistra. Qui per la compressione del batuffolo il setto s'incurva a sinistra, ed a questo livello la mucosa appare rugosa, mentre in tutto il resto delle cavità nasali, perduta la sua lucentezza, è pallida. Importa in questo caso rilevare microscopicamente come la mucosa del setto in contatto del batuffolo appare ispessita per intensa infiltrazione parvicellulare, per presenza di vasi dilatati e ripieni di sangue, e per considerevole dilatazione del lume di alcuni tubuli ghiandolari. Epitelio iperplasico più alto del normale ed iperfunzionante è impiantato su escrescenze papillari del tessuto proprio della mucosa. La cartilagine nei punti più centrali è interrotta e rimpiazzata da connettivo di nuova formazione d'origine pericondrale, misto ad abbondanti accumuli di globuli bianchi del sangue.

Il coniglio, sacrificato in 75ª giornata in buono stato di nutrizione, da alcuni giorni respirava con la bocca aperta; notavasi inoltre da 20 giorni circa fuoruscita di pus dalla narice destra e più dalla sinistra. La cavità nasale destra appare trasformata in un'ampia sacca ripiena di pus denso, biancastro, che riempie tutti i gruppi di cellule; pus in minor quantità e più fluido si rinviene dentro la cavità nasale sinistra e nelle cellule etmoidali di questo lato. Il setto, per pressione del batuffolo, devia a sinistra. Il reperto macroscopico e microscopico è del resto simile a quello del caso precedente se si eccettua quanto fu detto a carico della cartilagine, la quale qui non ha subito alcuna alterazione. Nulla si rileva a carico del tubo faringo-laringo-tracheale nè del parenchima polmonare.

È importante il reperto del coniglio sacrificato in 95ª giornata. Questo animale aveva presentato da circa 40 giorni secrezione purulenta da tutte e due le narici, la quale negli ultimi giorni era andata diminuendo sino a cessare completamente; inoltre da un mese era comparsa al margine esterno dell'osso

nasale destro, all'unione del terzo anteriore col terzo medio, una tumefazione che era andata via via aumentando fino ad assumere al momento dell'uccisione il volume di una grossa noce. All'autopsia si osserva che questa tumefazione è irriducibile, a superficie liscia, di consistenza molle elastica, ricoperta da pelle distesa ma sollevabile in pliche. Esiste epifora dall'occhio destro, e dall'orifizio della narice destra fa capolino con un estremo il batuffolo di cotone, che si riesce facilmente ad estrarre con una leggiera trazione. Incisa la pelle, si riesce ad isolare la tumefazione che appare compresa in una capsula fibrosa molto distesa, con larga superficie d'impianto, ove tutt'attorno per l'altezza di circa un centimetro acquista una durezza ossea. Spaccata per metà la testa si rinviene una raccolta di sostanza densa, biancastra, caseosa, inodora che riempie per intero la cavità nasale destra nonchè le cellule tutte della *concha posterior*, dell'etmoide di ambo i lati e del *marsupium nasale*, sulla cui parete esterna esiste una comunicazione diretta con la tumefazione sita sul dorso del naso.

Questa è costituita da una saccoccia ripiena della medesima sostanza di quella rintracciata nella cavità nasale, più densa però al punto da poterla estrarre interamente con le pinze. Il secreto raccolto nella cavità del *marsupium nasale*, distendendone fortemente le pareti, era riuscito a farsi strada verso l'esterno attraverso la membrana fibrosa che chiude *l'apertura pyriformis*. Il setto appare spostato di poco in totalità verso sinistra, e la mucosa che riveste la cavità nasale appare pallida, e nel punto ove poggiava il batuffolo rugosa per finissime granulazioni. Atrofico è il labirinto della *concha anterior*.

All'esame microscopico rilevasi infiltrazione della mucosa la quale nei punti ove rimane in contatto del batuffolo appare 4-5 volte più spessa di quella del lato opposto perfettamente normale e coperta da uno strato unico di epitelio cilindrico vibratile. Questo ispessimento è dovuto ad intenso accumulo di linfociti, a considerevole dilatazione di vasi capillari ed a contemporanea dilatazione di parte dei tuboli ghiandolari per ritenzione del loro secreto. La mucosa poi che in certi punti forma delle prominenze a clave è coperta da epitelio cilindrico stratificato, molto più alto di quello del lato opposto

di cui gli elementi più superficiali acquistano un aspetto caliciforme: tutti fatti che in gran parte abbiamo riscontrato anche dopo 61 giorni. (Vedi Fig. 2).

L'esame a fresco del contenuto cistico e nasale rileva presenza di numerosissime cellule purulente, di filamenti di muco e di cellule epiteliali; l'esame batterioscopico e culturale dà presenza di varie specie bacillari e cocciche.

Nell'ultimo animale sacrificato dopo 105 giorni infine la secrezione dalle narici, dapprima molto abbondante, da 15 giorni circa era scomparsa prima a sinistra e dopo a destra. La cavità nasale di destra appare ripiena della solita sostanza biancastra, più densa ed a grumi; essa inoltre è molto più ampia per deviazione in toto dal setto a sinistra e per atrofia del ***marsupium nasale*** e del labirinto della ***concha anterior***. Questo, costituito normalmente da parecchie lamelle ossee coperte di mucosa, è ridotto ad un cordone sottile di consisistenza fibrosa disposto nel senso antero-posteriore. Il setto nella parte più centrale ove è in contatto con il corpo estraneo appare assottigliato per la estensione di un grano di frumento; non rilevasi però macroscopicamente perforazione. Tutt'attorno la mucosa è iperemica. Il reperto batteriologico del materiale contenuto nella cavità nasale è identico a quello del caso precedente: non esistono però cellule epiteliali, e lo sviluppo di microorganismi nel terreno di cultura è molto più scarso.

L'esame microscopico del setto nasale rileva normale la cartilagine alla periferia dei punti di contatto con il batuffolo, mentre nei punti più centrali, là ove essa appariva macroscopicamente assottigliata, nello studio delle sezioni si rinviene come la lamina cartilaginea appare interrotta e rimpiazzata da tessuto connettivo adulto, posto in mezzo a delle isole di cartilagine ancora ben conservata, e come via via questo strato di connettivo va assottigliandosi finchè in alcuni punti solo i due strati di epitelio della mucosa vengono in contatto per la loro base. Questi s'interrompono in ultimo a livello di una perforazione microscopica e si ripiegano tapezzando i margini della cartilagine usurata, impiantandosi su di uno strato di mucosa fornita anche di ghiandole e di spessore

uguale a quella delle due faccie del setto. Il cordone che sostituisce la serie di lamelle della *concha anterior* appare costituito da elementi giovani connettivali in mezzo ai quali sono delle isole piuttosto grandi di sostanza ossea con elementi ben conservati, e dei blocchi più piccoli di forma anulare con ancora qualche nucleo centrale in cariolisi, mentre la sostanza fondamentale s'impregna lievemente dei colori protoplasmatici. Questi blocchi si trasformano finalmente in una sostanza omogenea amorfa che non assume nè colori protoplasmatici nè colori nucleari e sono circondati da abbondanti cellule giganti che appaiono fungere da osteoclasti. (V. fig. 3). Il complesso di questi tessuti è tapezzato all'esterno da uno strato di epitelio cilindrico semplice in alcuni punti, e stratificato nella massima parte con elementi nello strato più superficiale di aspetto caliciforme.

Dalle esperienze fin qui condotte rilevasi come i corpi estranei nelle cavità nasali possono provocare fenomeni di compressione, e fenomeni reattivi. Fra i primi vanno compresi l'atrofia semplice delle ossa e la necrosi della sostanza ossea e cartilaginea: fatti reattivi sono l'infiammazione della mucosa, la suppurazione, l'incapsulamento del corpo estraneo per parte di tessuti neoformati.

Per effetto della compressione sul labirinto della *concha anterior* nel coniglio abbiamo dopo 20 giorni riscontrato atrofia semplice e dopo 3 mesi e mezzo necrosi delle lamelle ossee; nel cane inoltre per pressione più attiva esercitata dal pezzo di spugna lo scheletro cartilagineo già in nona giornata cadeva anch'esso in necrosi. Sin dal terzo giorno nei conigli si è cominciato a rilevare necrosi della mucosa del setto, a cui è seguita quella della lamina cartilaginea con esito in perforazione dopo nove giorni: perforazione che costituisce un esito frequente avendola riscontrato nel 50 % degli animali sacrificati dopo quest'epoca.

Per questi fatti degenerativi ai quali segue un rimpiazzamento di tessuto connettivo neoformato e per la deviazione

frequente del setto verso la cavità nasale opposta, la cavità nasale di esperimento si adatta, aumentando la sua capacità, a contenere il corpo estraneo, così come avviene di riscontrare clinicamente anche quando questo aumenta di volume sia per rigonfiamento, sia per incrostazione di precipitati.

Abbiamo visto inoltre come la mucosa dapprima reagisce con una iperfunzione del suo sistema ghiandolare producendo abbondante catarro, e come già in 3ª giornata nei conigli ed in 6ª nei cani può iniziarsi suppurazione. Il pus ostacolato nella sua libera uscita per la narice ristagna ed infetta tutte le cavità della fossa nasale in esperimento, riuscendo qualche volta a farsi strada verso l'esterno attraverso punti meno resistenti delle pareti nasali (coniglio di 95 giorni).

Esso inoltre, per le normali comunicazioni esistenti fra le due masse laterali dell'etmoide nel coniglio, può infettare le cellule etmoidali e le cavità accessorie della fossa nasale opposta, senza dire che qualche volta può, attraverso i fori della lamina cribrosa dell'etmoide, avvenire una infezione ascendente verso la cavità cranica (cane di 14 giorni).

La suppurazione si rende più intensa verso il secondo mese, dopo di che diminuisce ed arriva a cessare, e la secrezione ristagnante nella cavità nasale va concretizzandosi sino ad apparire una densa poltiglia verso il terzo mese. La constatazione di questo fatto, provocato dalla presenza di un corpo estraneo, credo possa permetterci di pensare che concorra ad avvalorare la teoria di quanti sostengono che la rinite caseosa non sia una forma morbosa a sè ma un epifenomeno di fatti infiammatorii precedenti delle cavità nasali.

La mucosa è apparsa nella gran maggioranza dei casi in preda ad infiammazione, ed abbiamo potuto riscontrarla dopo 61, 75, e 95 giorni fortemente ispessita per infiltrazione diffusa e ricoperta di epitelio iperplasico a parecchi strati, i cui elementi pur rimanendo cilindrici hanno assunto negli strati più superficiali un aspetto caliciforme. Fin dopo tre mesi e mezzo circa non abbiamo potuto però riscontrare una vera metaplasia dell'epitelio, ciò che potrà essere dato rintracciare in esperienze di più lunga durata.

Nei conigli infine sacrificati dopo 16, 20, 25 e 34 giorni

non si ebbe ristagno purulento ed in mezzo alla trama del batuffolo di cotone si è riscontrata neoformazione di tessuto connettivo che lo ha isolato completamente, come succede per corpi estranei in mezzo ai tessuti animali.

Uno studio condotto più a lungo potrà portare maggiori lumi sul comportamento dei corpi estranei nelle cavità nasali, ed io ho in corso esperienze ulteriori che serviranno a chiarire l'esito finale di questo processo.

I risultati finora ottenuti da queste ricerche mi sembra intanto possono farci pervenire alle seguenti conclusioni:

1° Data la presenza di un corpo estraneo in una delle cavità nasali per la pressione esercitata da questo può prodursi: atrofia del tessuto osseo, necrosi dello scheletro osseo e cartilagineo della parete esterna della cavità nasale con rimpiazzamento di connettivo di nuova formazione, deviazione del setto cartilagineo verso la cavità nasale opposta e molto frequentemente necrosi di questo con esito in perforazione. Deriva per questi fatti che la cavità nasale si rende più ampia adattandosi ad ospitare comodamente nel suo interno il corpo estraneo.

2° La mucosa nasale va in preda ad infiammazione, e già dopo due mesi può apparire ispessita con formazioni cistiche per ritenzione del secreto ghiandolare e ricoperta da epitelio cilindrico polistratificato, di cui gli elementi più superficiali acquistano aspetto caliciforme. Sin dopo tre mesi e mezzo circa non si ha ancora una vera metaplasia dell'epitelio.

3° Può sin dai primi giorni stabilirsi suppurazione: questa verso il terzo mese tende a scomparire ed il secreto ristagnante nella cavità nasale si concretizza risultandone un quadro clinico simile a quello della rinite caseosa, la quale siamo indotti a credere non sia che un epifenomeno di fatti infiammatorii della mucosa nasale.

4° Dalle cavità nasali la secrezione purulenta ristagnante può farsi strada verso l'esterno attraverso punti meno resistenti delle pareti, e può qualche volta prodursi un'infezione ascendente verso la cavità cranica attraverso i fori della lamina cribrosa dell'etmoide.

Fig. 1

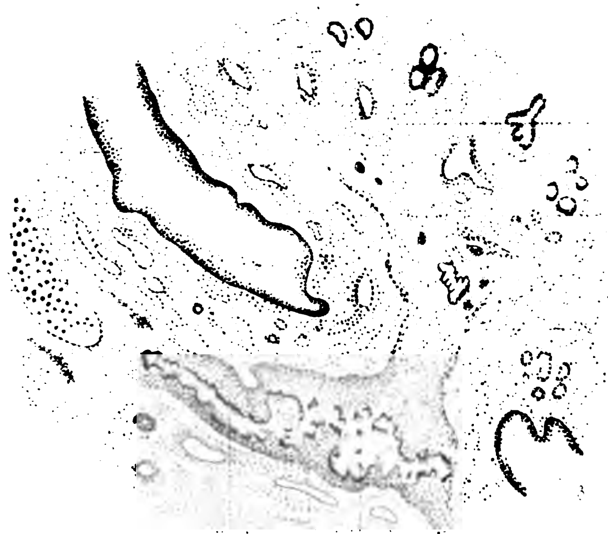


Fig. 2

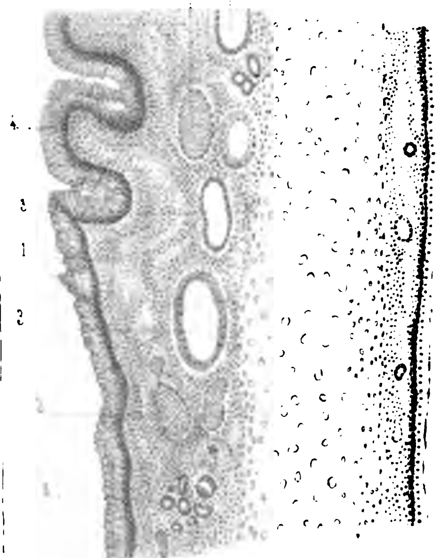


Fig. 3



Lit. Tac. Bonardi e Ferrari Pavia

5° Il corpo estraneo può talvolta dopo aver necrosato la mucosa del setto venire inglobato da tessuto di nuova formazione così come avviene per corpi estranei in mezzo al parenchima dei tessuti animali.

Spiegazione delle figure

Fig. 1. — Sezione frontale di una lamella del labirinto della *concha anterior* della cavità nasale di un giovane cane compressa dal corpo estraneo (spugna) in 9ª giornata:

1. Cartilagine di sostegno preesistente; 2, 2, 2 giovane tessuto connettivo che rimpiazza lo scheletro cartilagineo; 3, 3 resti di cartilagine preesistente necrosata; 4 gruppo di cellule giganti attorno ad una piccola isola di cartilagine necrosata; 5 mucosa con gruppi di ghiandole; 6, 6 epitelio di rivestimento della mucosa.

Fig. 2. -- Sezione frontale del setto cartilagineo di un coniglio in contatto a destra con il corpo estraneo (batuffolo di cotone) in 95ª giornata:

1. Mucosa infiammata in contatto del corpo estraneo; 2, 2 vasi capillari dilatati e ripieni di sangue; 3, 3, 3 dilatazioni cistiche di tubuli ghiandolari per ritenzione di secreto; 4 epitelio iperplasico con elementi più superficiali di aspetto caliciforme; 5 gruppo di tubuli ghiandolari; 6 cartilagine del setto normale; 7 mucosa del setto in rapporto con la cavità nasale sinistra coperta da un solo strato di epitelio cilindrico a ciglia vibratili.

Fig. 3. — Particolari di una sezione frontale del labirinto della *concha anterior* del coniglio compressa dal babuffolo di cotone dopo 105 giorni:

1. Resti di una lamella ossea preesistente; 2 grossa cellula gigante; 3, 3 cellule giganti applicate sopra blocchi di sostanza ialina nella quale si è trasformato il tessuto osseo; 4 connettivo di nuova formazione.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 6.

Laboratorio di Patologia Generale della R. Università di Torino
diretto dal Prof. B. Morpurgo

Dott. **A. DONATI**, *aiuto*

Sulla produzione di agglutinine e di anticorpi comuni ad alcuni simil-carbonchiosi, al II Vaccino e al carbonchio virulento

Da parecchi Autori sono stati isolati da materiali diversi, dei bacilli che per i loro caratteri morfologici e culturali simiglianti a quelli del carbonchio ematico, furono detti simil-carbonchiosi.

Tutti però si allontanano più o meno dal tipo del b. anthracis, alcuni per qualche lieve modalità nella crescita nelle culture, altri per la mobilità; specialmente poi per la mancanza o per l'esiguo grado di virulenza verso gli animali sensibili al carbonchio.

Scopo di queste mie ricerche fu di osservare se immunizzando degli animali verso alcuni simil-carbonchiosi e verso il bacillo del carbonchio ematico attenuato (II Vaccino), comparissero nei sieri degli anticorpi e delle agglutinine comuni ad alcuni o a tutti i varî stipiti adoperati per l'immunizzazione e anche per il b. del carbonchio virulento, e se fosse possibile da ciò trarne qualche criterio per giudicare della affinità loro con il b. del carbonchio, non essendo stato finora escluso che si tratti di stipiti più o meno modificati del b. anthracis.

Dei simil-carbonchiosi ho adoperato i seguenti, dei quali i primi due provengono da Krahl, gli altri tre li debbo alla cortesia del Dott. Ottolenghi.

B. anthracoides, isolato da Hueppe e Wood (1) dall'acqua e dal terreno; immobile, con estremità un po' arrotondate, formante endospore: presenta caratteri culturali simili a quelli del b. del carbonchio: non è patogeno nè per il topo bianco, nè per la cavia; iniettato in alte dosi sotto pelle di quest'ultima, produce solo effetti locali. Ma ciò che più interessa dei caratteri biologici di questo bacillo è, che i topi i quali sono stati infettati con esso sono capaci poi di resistere alla inoculazione di bacilli del carbonchio virulento. Se poi i topi muoiono di carbonchio, il bacillo isolato da essi non è più capace di uccidere altri topi; ossia il b. del carbonchio passato per l'organismo di un topo che preventivamente ha subito la iniezione di b. anthracoides, viene fortemente attenuato.

B. pseudanthracis (Warlich) (2), immobile, forma endospore ha estremità un po' arrotondate, presenta le colonie in brodo e gelatina del tutto simili a quelle del b. del carbonchio; su agar forma una pellicola secca, rugosa, facilmente staccabile: non patogeno.

Bac. A. Isolato dal Dott. De Martino, del Laboratorio batteriologico municipale di Milano, dal sangue di melassa: immobile, descritto da Ottolenghi (3).

Bac. B. Trovato da Ottolenghi come inquinamento in una piastra di agar siero; leggermente mobile nei preparati eseguiti da culture in brodo, lo è invece spiccatamente se fu coltivato nel latte.

Bac. C. Trovato pure da Ottolenghi in una piastra di agar siero; mobile solo se fu coltivato nel latte.

I tre bacilli suddetti, tutti producono endospore, presentano l'optimum di sviluppo a 37°, le colture a piatto o per infissione in gelatina; per strisciamento, per infissione o in piastra in agar, si presentano del tutto identiche a quelle del carbonchio.

In brodo invece il b. *A* presenta dei frustoli sospesi, il b. *B* e *C* intorbidano. Dopo due o tre giorni i brodi dei bacilli *A* e *C* si chiarificano, dopo 7-8 giorni nel brodo del b. *C* si forma una pellicola.

In cultura su patata con il metodo di Roux e nel siero di sangue liquido, i tre bacilli si sviluppano come il b. del carbonchio. Il b. *B* non petptonizza il siero di sangue solidificato.

I tre bacilli non sono patogeni per il coniglio, tutti uccidono la cavia se inoculati in alte dosi, senza dare però setticemia. Il b. *A* uccide anche il topolino e si ritrova nel sangue. Il b. *A* quando venga iniettato in piccola dose nella cavità cranica, o nel peritoneo, o nel sottocutaneo dopo ferita, della cavia, la uccide in breve tempo dando il quadro anatomo-patologico del carbonchio. Il b. *A* isolato dalle cavie che soccombettero alla infezione con esso nelle modalità suddette, acquistò virulenza tale da uccidere la cavia anche in piccola dose e con la semplice infezione sottocutanea,. producendo delle lesioni identiche a quelle che produce il bacillo del carbonchio.

Il b. *A*, passato per l'organismo del topo, non eleva invece la propria virulenza.

Ottolenghi ricercò pure se era possibile per mezzo dei suoi tre bacilli, di immunizzare dei conigli verso il carbonchio ematico ed osservò che mentre gli animali di controllo morirono tutti in 24-30 ore, quelli invece trattati, soccombettero solo al 3° o 4° giorno eccetto uno che era stato sottoposto alle iniezioni con il b. *B.*, che sopravvisse.

Ottolenghi, dal suo interessante studio è indotto a ritenere che con molta probabilità il b. *A* non sia altro che un b. anthracis attenuato nella propria virulenza, non solo per il materiale da cui fu isolato, costituito in massima parte da sangue dei pubblici macelli, ma oltre che per i caratteri culturali identici a quelli del b. del carbonchio, sopratutto per il fatto che poteva venire esaltata la sua virulenza e produrre in questo caso le alterazioni proprie alla infezione da carbonchio ematico. I bacilli *B* e *C*, sebbene molto somiglianti al b. del carbonchio sia per il modo di comportarsi nelle colture, che per la germinazione loro dalle spore, pure, godendo di una certa mobilità, vengono posti dall'A. in un gruppo intermedio fra il b. subtilis e il b. anthracis.

Riepilogando quindi, i bacilli da me presi in considerazione presentano tutti caratteri morfologici e in massima parte culturali simili a quelli del bacillo del carbonchio; si allontanano da esso per la virulenza che o non possiedono, come il b. anthracoide e il b. di Warlich, o la presentano solo in un grado limitato mediante la iniezione di notevoli quan-

tità di cultura, e sopratutto perchè non inducono negli animali sensibili le alterazioni caratteristiche della infezione carbonchiosa. Solamente il b. *A.*, in determinate condizioni di esperimento, può innalzare la propria virulenza e produrre delle lesioni simili a quelle che dà il b. anthracis. I bacilli *B.* e *C.* si allontanano poi dal tipo del b. del carbonchio, per la mobilità: questa proprietà non è però da tutti considerata come fondamentale per la differenziazione di specie batteriche (Kruse).

La tecnica da me tenuta fu la seguente:

Come animali d'esperimento adoperai dei robusti conigli; le immunizzazioni furon fatte con patine culturali su agar obliquo di 24 ore, stemperate in soluzione fisiologica, da prima iniettate in piccola quantità e poi a dosi crescenti sino a iniettare una intiera patina culturale. Per l'immunizzazione verso il II vaccino, cominciai dall'iniettare il I° attenuato ancora mediante il calore, quindi passai a dosi crescenti del I° vaccino e poi ripetutamente al II°.

Le iniezioni furono fatte sotto pelle.

I conigli sopportano assai bene le iniezioni ripetute di alcuni dei germi da me adoperati, mentre per le iniezioni ripetute di altri, presentarono segni di marasmo, diarrea, paralisi del treno posteriore.

Ho tenuto conto solo di quei casi nei quali l'immunizzazione fu prolungata almeno per due mesi.

I salassi venivano fatti al momento opportuno dalla carotide.

Per le prove di agglutinazione ottenni delle sospensioni omogenee di bacilli, sbattendo in soluzione fisiologica con palline di vetro una certa quantità di patina culturale su agar di 24 ore e filtrando. Le prove stesse furon fatte sempre in tubi da siero-reazione che tenevo in termostato a 37° sino a 24 ore, e su preparati microscopici in goccia pendente.

Per ricercare la presenza di sensibilizzatrici, mi valsi del metodo dell'assorbimento dell'alessina di Bordet e Gengou (4), eseguendo sempre le relative prove di controllo.

Prima però di procedere alla immunizzazione dei conigli, mi volli assicurare che il siero normale non possedesse sensi-

bilizzatrici per il b. del carbonchio, essendomi occorso di osservare la presenza di tali sensibilizzatrici, già trovate anche dal Malvoz (5), in un certo numero di conigli. Per stabilire la fissazione dell'alessina mi son servito di globuli rossi ben lavati di coniglio, sensibilizzati: ho adoperato alessina di cavia, poichè ho notato nelle mie ricerche che sono talvolta sufficienti due goccie di siero normale di coniglio, per impedire l'emolisi. Non ho potuto provare la reale efficacia dei sieri ottenuti, poichè è noto quanto sia difficile e talvolta impossibile di difendere i comuni animali da esperimento dall'infezione con carbonchio virulento, anche mediante l'uso di sieri di indiscutibile valore; e neppure si prestava il siero di coniglio immunizzato alla ricerca della battericidia, poichè già il siero normale di coniglio possiede un alto potere battericida verso il carbonchio. Ho dovuto quindi limitarmi a ricercare gli ambocettori in vitro.

Riassumo in breve i dati riferentisi ai conigli che subirono il trattamento più lungo.

Coniglio adulto del peso di kgr. 1,510 immunizzato verso il b. anthracoide. Riceve 18 iniezioni, che sopporta bene. Peso al momento del salasso kgr. 1,800.

Agglutinazione :

Con b. anthracoide	1 : 2000
» b. di Warlich	1 : 100
» b. *A*	1 : 500
» b. *B*	1 : 2000
» b. *C*	1 : 1000
» II vaccino	1 : 200
» b. del carbonchio virulento	1 : 100

Sensibilizzatrici per il b. anthracoide, per il b. *A*, per il II vaccino, per il carbonchio virulento, scarse per *B*.

Coniglio del peso di kgr. 2,400. Immunizzato verso il b. di Warlich. Riceve 12 iniezioni che furono ben sopportate. Peso al momento del salasso kgr. 2,350.

Agglutinazione:

Con b. Warlich	1 : 1000
» b. anthracoide	1 : 500
» b. *A*	1 : 200
» b. *B*	1 : 200
» b. *C*	1 : 500
» II vaccino	1 : 100
» carbonchio virulento	1 : 100

Sensibilizzatrici per il b. di Warlich, scarse per *B*.

Coniglio di kgr. 1,900, immunizzato verso il b. *A*. Riceve 18 iniezioni. Peso al momento del salasso kgr. 2.

Agglutinazione:

Con b. *A*	1 : 2000
» b. *B*	1 : 2000
» b. *C*	1 : 1000
» b. anthracoide	1 : 500
» b. Warlich	1 : 100
» II vaccino	1 : 200
» carbonchio virulento	1 : 200

Sensibilizzatrici per il b. *A*, per il b. anthracoide per il b. *B*., per il II vaccino, scarse per il b. *C* e carbonchio virulento.

Coniglio di kgr. 2,200. Immunizzato verso *B*. Riceve 12 iniezioni. Il giorno seguente all'ultima iniezione, il coniglio che mostrava già segni di marasma, presenta paralisi del treno posteriore. Due giorni dopo viene salassato. Peso kgr. 1,500.

Agglutinazione:

Con b. *B*	1 : 1500
» b. *A*	1 : 1000
» b. *C*	1 : 100
» b. anthracoide	1 : 500
» b. Warlich	1 : 100
» II vaccino	1 : 200
» carbonchio virulento	1 : 50

Sensibilizzatrici per il b. *B*, per il b. di Warlich, per il b. *A*, per il b. anthracoide, per il II vaccino e scarse per il carbonchio virulento.

Coniglio di kgr. 1,670, immunizzato verso il b. *C*. Riceve 10 iniezioni. Il coniglio deperisce fortemente, ha diarrea, e dopo l'ultima iniezione presenta paralisi del treno posteriore. Peso al momento del salasso kgr. 1,250.

Agglutinazione:

Con	b. *C*	1 : 1500
»	b. anthracoide	1 : 1000
»	b. *A*	1 : 500
»	b. *B*	1 : 1500
»	II vaccino	1 : 200
»	carbonchio virulento	1 : 200
»	b. Warlich	1 : 50

Sensibilizzatrici per il b. *C*, scarse per il b. *A*, per il b. anthracoide e per il b. *B*.

Coniglio del peso di kgr. 2,200. Immunizzato verso il II vaccino. Riceve complessivamente fra il I e II vaccino 23 iniezioni. Dimagra negli ultimi giorni del trattamento e dopo l'ultima iniezione presenta paralisi del treno posteriore. Peso al momento del salasso kgr. 1,800.

Agglutinazione:

Con	II vaccino	1 : 1500
»	b. anthracoide	1 : 1000
»	b. Warlich	1 : 100
»	b. *A*	1 : 1500
»	b. *B*	1 : 1000
»	b. *C*	1 : 1000
»	carbonchio virulento	1 : 500

Sensibilizzatrici per II vaccino, per *A*, scarse pel carbonchio virulento.

Da queste esperienze risulta, che con prolungato trattamento si possono ottenere dei sieri fortemente agglutinanti verso i germi da me considerati. Sempre ho osservato che le proprietà agglutinanti di un siero sono più spiccate per il bacterio adoperato per l'immunizzazione, esistono però delle agglutinine comuni anche agli altri germi.

In tutti i casi, con tutti i sieri adoperati, il II vaccino e tanto più il carbonchio virulento si mostrarono meno agglu-

tinabili delle altre specie batteriche; col siero di coniglio immunizzato verso il II vaccino ottenni un grado maggiore di agglutinazione per il II vaccino (1:1500) e per il carbonchio virulento (1: 500). Con gli altri sieri invece non ho mai ottenuto per il II vaccino e per il carbonchio virulento una agglutinazione che sorpassasse la diluizione di 1: 200 e non credo perciò di poter affermare che con la immunizzazione con i diversi germi considerati siano state prodotte delle agglutinine non esistenti nel siero normale, poichè è noto che un certo grado di agglutinazione del carbonchio si ottiene anche con sieri normali; ed io stesso l'ho ottenuta talvolta col siero di coniglio in diluizioni sino all'1: 200.

Il siero immûne II vaccino, agglutinava pure il b. anthracoide, i bacilli *A B* e *C*. Il II vaccino mostrò quindi poca agglutinabilità, ma buone proprietà agglutinogene.

Tutte le specie batteriche considerate, determinarono la produzione di sensibilizzatrici specifiche ed anche comuni a più germi. Così nei sieri immuni b. anthracoide, *A*, *B*, *C*, vi sono sensibilizzatrici, sebbene in grado vario, per tutte le quattro specie di germi: così pure nel siero immune Warlich vi sono sensibilizzatrici per *B* e viceversa: la stessa reciprocità vi è tra i sieri immuni II° vaccino ed *A*.

Nei sieri dei conigli immunizzati verso il b. anthracoide, il b. *A*, e il b. *B*, si dimostrarono sensibilizzatrici per il II° vaccino e, sebbene in grado scarso, anche per il carbonchio virulento; mentre nel siero immune II° vaccino, non furono apprezzabili, oltre le specifiche, che delle sensibilizzatrici per *A*.

Tra la capacità di formare agglutinine e quella di determinare la produzione di anticorpi, non ho trovato che esista alcun rapporto. Il II° vaccino, per esempio, dà origine ad un siero capace di agglutinare diversi simil-carbonchiosi, ma non produce sensibilizzatrici che per uno di essi, il b. *A*. Al contrario il b. anthracoide, il b. *A* e il b. *B*, non produssero sieri agglutinanti per il b. del carbonchio attenuato, mentre questi stessi sieri contenevano sensibilizzatrici per quest'ultimo.

Si può dedurre da queste ricerche che i bacilli simil-carbonchiosi considerati, possiedono dei recettori comuni tra loro

e con il b. del carbonchio, che però l'attitudine a determinare la produzione di agglutinine e di anticorpi non è in tutti ugualmente spiccata.

Comunque, in rapporto al fenomeno dell'agglutinazione e alla produzione di sostanze sensibilizzatrici svelabili con il metodo di Bordet e Gengou, esiste una indubbia affinità fra i bacilli simil-carbonchiosi presi in esame (specialmente i b. *A*, anthracoide e *B*), e il b. del carbonchio.

La presenza di ambocettori comuni al b. del carbonchio nei sieri dei conigli immunizzati verso il b. anthracoide, verso *A* e verso *B*, è adatta a spiegare la maggiore resistenza o la immunità verso il carbonchio, che Hueppe e Wood dimostrarono nei topi preventivamente iniettati con il b. anthracoide, e Ottolenghi nei conigli trattati con il b. *A* o il b. *B*, e incoraggia a estendere tentativi d'immunizzazione verso il carbonchio a varie specie di simil-carbonchiosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Hueppe und Wood, *Berl. klin. Wochenschr.* 1889, N. 16.
2. Matzuschita, Bact. Diagnostik.
3. Ottolenghi, *Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena*, 1903, N. 3-4.
4. Bordet et Gengou, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1901, N. 5.
5. Malvoz, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899, N. 8.

BIBLIOGRAFIA

L'année biologique, publ. da Yves Delage. 8ª Annata, 1903. Paris, Librairie H. Le Soudier, 1905.

È comparsa l'ottava annata della *Anneé biologique*, che contiene il resoconto dei lavori del 1903. Salutiamo con piacere questo volume che ci assicura che l'impresa veramente nobile ed utile diretta da Yves Delage sarà continuata.

La rivista dei lavori è preceduta da uno sguardo sintetico sull'argomento di cui tratta ogni capitolo. Quì sono considerati soltanto i lavori che hanno dato l'impronta al movimento scientifico dell'annata.

Il volume è diviso in venti capitoli che trattano della cellula, dell'ontogenesi e teratogenesi, della rigenerazione, della morte, della morfologia e fisiologia generale, dell'eredità, dell'origine delle specie, del sistema nervoso e delle funzioni mentali e di teorie generali.

Ogni capitolo è preceduto da esatte citazioni bibliografiche sul soggetto trattato ed ogni singolo lavoro è, non solo chiaramente riassunto, ma brevemente discusso e criticato.

Quest'opera si rivolge ad una sfera molto estesa di studiosi: ai medici, ai zoologi, ai botanici, ai filosofi e sarà accolta con grande favore e incoraggiata da quanti hanno interesse a che il pensiero scientifico, tanto suddiviso per le necessità del lavoro, sia ricongiunto nelle linee principali e reso di comune dominio.

M.

B. Morpurgo. R. Fusari, *Direttori responsabili.*

Ciriè — Stabilimento Tipografico G. Capella — Ciriè

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 7.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Torino
(Diretto dal prof. C. Bozzolo)

Dott. F. MICHELI *libero docente e assistente*

DEL SIGNIFICATO BIOLOGICO DELLA PLASTEINA (1)

È merito di Danilewski (1886) e della sua scuola [Okunew (1), Lawrow (2), Sawjalow (3), Kurajeff (4)] di aver fornito la dimostrazione di quest'interessante fenomeno: che per effetto del labfermento si separa da una soluzione sufficientemente concentrata di prodotti della digestione peptica delle più varie sostanze proteiche (albumosi-peptoni ecc.) un precipitato di apparenza albuminoidea, che è noto col nome di *plasteina.*

Di questo singolare prodotto d'un'azione enzimatica, di cui fu presto intraveduta l'importanza fisiologica e intorno al quale si son moltiplicate le ricerche per parte della Scuola di Danilewski e di altri osservatori, sono comunemente conosciute le principali caratteristiche fisiche e chimiche; basterà quindi accennarle. La plasteina, come abbiamo detto, si separa da soluzioni concentrate di proteosi-peptoni della più diversa provenienza in seguito all'aggiunta di lab e il precipitato, che si forma già nella prima ora di soggiorno in termostato e cresce nelle ore successive, ha un apparenza fioccosa, cotonosa e un colorito biancastro o bianco giallognolo, come d'albumina coagulata. Ma un precipitato cogli stessi caratteri è determinato non solo dal lab-fermento,

(1) Le conclusioni di questo lavoro furono comunicate all'ultimo congresso di medicina interna, Genova, ottobre 1905.

ma anche da altri enzimi, come la pepsina e la tripsina [R. O. Herzog (5)], il succo gastrico [Lawrow e Salaskin (6)] il succo intestinale e pancreatico [Okunew (1)] e da altri ancora, come vedremo, mentre quello che si separa dalle stesse soluzioni di prodotti della digestione delle sostanze proteiche per opera della papaiotina differisce per alcuna particolarità dalla plasteina e si chiama *coagulose* [Kurajeff (7)].

È quindi lungi dall'essere dimostrato che la formazione dalla plasteina sia, come dapprima si è creduto, funzione esclusiva o preponderante del lab-fermento, chè anzi è assai dubbio se il lab entri attivamente nella determinazione del precipitato plasteinico e non sembra improbabile che sia piuttosto la pepsina, di cui il lab è sempre inquinato o, se si accettano le moderne vedute di Nencki e Sieber sulla complessa costituzione del fermento gastrico, che sia l'aggruppamento pepsico di questo fermento ciò che, quando s'adopera il lab, induce la formazione di plasteina.

Risulta difatti dalle ricerche istituite da Glaessner (8) e da Tedeschi (9) direttamente sullo stomaco degli animali e dell'uomo l'indipendenza della funzione plasteinogena del succo gastrico dalla presenza o per lo meno dalla quantità di lab-fermento.

Questa questione della natura e del modo d'agire del fermento o dei fermenti plasteinici è del resto tuttora assai dibattuta e controversa e si riattacca e confonde con l'altra questione molto discussa ai nostri giorni della funzione labica, che alcuni ascrivono ad un fermento speciale, il lab, diverso dalla pepsina (Hammarsten, Bang, Schrumpf, Hemmeter) altri ad uno stesso fermento *lab-pepsinico* dotato di aggruppamenti e di funzioni distinte (Nencki e Sieber, Peckelharing, Vernon), mentre altri ancora (Pawlow, Sawjalow) negano non solo l'esistenza di uno speciale fermento labico, ma anche di una specifica azione labica (1).

(1) Vedi a questo proposito i recenti lavori:
Bang I., *Zeitsch f. physiol. Chemie*, Bd. 43, p. 358, 1904.
Schrumpf, *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 6. p. 396, 1905.
Sawjalow, *Zeitsch f. physiol. Chemie*, Bd. 46, p. 307, 1905.
Hemmeter I., *C. Berl. kl. Woch.* N. 44 a, p. 14, 1905.

Senza entrare nel merito di questo dibattito, ricorderemo soltanto che il Volhard (10) attribuisce l'originarsi della plasteina ad una reversibilità dell'azione pepsinica, concetto diviso recentissimamente anche da Sawjalow, e l'Herzog (5) ad una reversibilità dell'azione dei fermenti proteolitici in genere (pepsina, tripsina, papaiotina). D'altra parte dei fermenti plasteinici si trovano, secondo risulta dalle ricerche di Nürberg (11), anche negli estratti autolitici di vari organi animali e in prima linea in quelli di fegato, cui seguono gli estratti di stomaco e di polmone e poi quelli di pancreas, di intestino tenue, ecc. Questi estratti presentano anche un'azione coagulante sul latte, senza però che esista parallelismo fra l'intensità dell'azione plasteinica e labica (Nürberg), per cui è difficile stabilire se queste due azioni sieno funzione d'uno stesso o di diversi fermenti, senza contare che gli estratti di organi animali che sono capaci di determinare un precipitato plasteinico, sono dotati, come è noto, anche di altre azioni fermentative (proteolitica, lipolitica, glicolitica ecc.), per cui si ripete, anche a questo proposito, la discussione se sia in giuoco una riversibilità dell'azione del fermento o dei fermenti proteolitici o se questi fermenti cellulari sieno capaci di azioni fermentative diverse (proteolitica, plasteinica).

L'azione plasteinica degli estratti organici fu messa in luce anche dalle belle ricerche di Botazzi (12), confermate nella Clinica di Mya (1) da Pacchioni e Carlini (13), per mezzo dei suoi estratti di cellule gastriche, intestinali e di fegato e fa riscontro alle proprietà plasteiniche che esplicano anche i più diversi organi freschi, quando convenientemente tagliuzzati sieno messi a contatto di soluzioni concentrate di prodotti della digestione peptica di varie sostanze proteiche e delle stesse plasteine *(albumosi plasteiniche)*, ciò che risulta da ricerche iniziate da Kurajeff (14) e continuate di poi da Grossmann (15-16).

(1) Nella Clinica di Mya fu pure dimostrato dal Mori che anche gli estratti intestinali di feti e neonati prematuri possedono la proprietà di determinare in soluzioni di proteosi-peptoni la formazione di precipitati di natura proteica (plasteina). Mori. *Riv. di Clin. Ped.* Vol. III, Fasc. 7, 1905.

L'azione plasteinica di alcuni estratti organici ho potuto confermare anch'io, in alcune ricerche preliminari istituite quest'anno nella Clinica e intese a stabilire l'identità delle plasteine di diversa provenienza (lab, pepsina, succo gastrico umano, estratti organici). E fra questi estratti uno è da menzionare in particolar modo perchè non ancora, ch'io sappia, saggiato in questo senso ed è l'estratto di leucociti. Pensando alle molteplicità delle azioni fermentative riconosciute nei leucociti, fra cui l'azione proteolitica, e all'importanza che loro vanno assegnando le moderne ricerche biologiche anche come elementi di assimilazione, ho cimentato l'estratto di leucociti ottenuti dalle cavie mercè l'iniezione endoperitoneale di aleuronato su diverse soluzioni di proteosi-peptoni etc. (dell'albume d'uovo, peptone di Witte), ottenendo in tutte un precipitato avente le caratteristiche della plasteina, ma relativamente scarso e tardivo in confronto di quello determinato negli stessi liquidi dal lab o dalle pepsine del commercio.

La plasteina del resto può formarsi anche *in vivo* e, a parte i risultati ottenuti da Glaessner (8), che non hanno trovato conferma nelle ricerche di Grossmann, la presenza di plasteina nel contenuto stomacale è stato dimostrato da Okunew negli animali e recentemente nell'uomo da Tedeschi, in seguito all'ingestione di proteosi-peptoni e queste ultime osservazioni sono in special modo interessanti per le applicazioni cliniche che l'A. ne ha derivato.

Comunque si sia ottenuto, il precipitato plasteinico convenientemente lavato e purificato, è solubile in soluzioni diluite di soda o di potassa caustica (0,20 °/₀), dalle quali è precipitato di nuovo per l'azione di diversi sali o in seguito alla neutralizzazione del liquido. — Inoltre, la plasteina, per opera del riscaldamento precipita dalle sue soluzioni debolmente alcaline in forma di un coagulo gelatinoso o di fiocchetti trasparenti, a seconda della concentrazione della soluzione.

È merito di Sawjalow (17) di aver dimostrato che, oltre a questa, esiste anche una forma solubile di plasteina, che, in altre parole, la plasteina, come prodotto di trasformazione delle albumosi, esiste già nei primi periodi della digestione

peptica e che solo nell'ulteriore decorso di questa avviene il passaggio dalla plasteina solubile in plasteina insolubile.

Secondo Sawjalow, la plasteina da tutte le reazioni dei corpi proteici, specialmente le reazioni di Adamkievicz e di Liebermann e per la sua composizione ed il suo contegno si avvicina all'antialbumide di Kühne e Chittenden; Kurajeff assegna alla plasteina le reazioni del biureto, di Molisch, di Adamkievicz e dello zolfo.

I suoi caratteri e la sua composizione chimica sono pressochè identici, qualunque sia la provenienza del materiale, da cui ha preso origine; ciò risulta anche dalle recenti determinazioni di Kurajeff (14), che ha trovato che la composizione elementare della plasteina ottenuta dai prodotti della digestione peptica dell'ovo-albumina cristallizzata corrisponde assai da vicino a quella delle plasteine ricavate da Sawjalow dai proteosi-peptoni dell'ovo-albumina, della miosina e della caseina e a quella della plasteina ottenuto dallo stesso Kurajeff dalle caseosi, tutte queste varietà di prodotti essendo caratterizzate da un alto contenuto di C. e da un relativamente scarso contenuto di N (C 58, 87, H 7, 28, N 14, 38).

*
* *

L'importanza assunta dall'argomento della plasteina nel campo degli studi della nutrizione dipende dal significato che a questo prodotto fu attribuito dalla Scuola di Danilewski. — Com'è noto, la maggior parte degli Autori Russi ha veduto nel precipitato plasteinico l'espressione di una sintesi della albumosi in complessi più grossi, assai vicini alle sostanze proteiche genuine e il Sawjalow, che ha specialmente sviluppato e precisato questo concetto, ha sostenuto che la plasteina, che si forma nel tubo digerente per un processo sintetico dai prodotti della scissione idrolitica delle sostanze proteiche, rappresenta la forma unica, costante ed immutabile a cui dev'essere ricondotta l'albumina della nutrizione per essere assimilata dall'organismo.

Così il problema della plasteina si riattacca direttamente

a quello così vivo e discusso ai nostri giorni dell'assimilazione delle sostanze proteiche.

Tuttavia, questa interpretazione così suggestiva del significato biologico della plasteina ha trovato anche degli oppositori, i quali considerano la plasteina non già come una sostanza proteica d'origine sintetica, ma come un'albumosi più o meno modificata (Umber [18], Lawrow e Salaskin), capace d'essere scissa dall' *erepsina* in prodotti cristallini più semplici o come una sostanza azotata appartenente al gruppo dei peptoidi (Bayer), assai più lontana quindi dalle sostanze albuminoidi genuine delle albumosi e dei peptoni.

E la maggior parte dei lavori moderni sull'argomento tende, in vario senso, alla soluzione di questo dibattito che, come ognuno vede, è oltremodo interessante e a questo scopo tendono anche le modeste ricerche, che formano oggetto di questo lavoro.

In appoggio al concetto che la plasteina rappresenti un prodotto sintetico assai vicino alle sostanze proteiche è stato sopratutto invocato dai vari osservatori la sua natura colloidale, le sue reazioni chimiche, la quasi perfetta identità delle plasteine della più diversa provenienza, infine la sua composizione centesimale, la quale, col suo alto contenuto di C e di H sarebbe appunto l'espressione di un processo sintetico formatosi a spese dei prodotti di scissione — relativamente poveri di C — delle sostanze proteiche.

Per contro altri e sopratutto il Bayer (19) ha di recente opposto a questi altri argomenti, desunti essenzialmente dai resultati ottenuti mercè un nuovo metodo di frazionamento dei prodotti della digestione da cui si forma la plasteina.

C'è difatti una questione assai dibattuta in proposito ed è quella della natura delle sostanze madri della plasteina (*plasteinogene*), questione cui i diversi osservatori hanno risposto sinora in modo assai discorde e contradditorio.

Lawrow (2) e in special modo il Sawjalow (3) fanno derivare la plasteina dai prodotti primari della digestione peptica (proto ed etero-albumosi), da quei prodotti cioè che son più vicini alle sostanze proteiche genuine.

Per contro Kurajeff (7) che ha isolato, secondo il metodo

di E. P. Pick, le varie albumosi del peptone di Witte e dei prodotti della digestione peptica della caseina, attribuisce soltanto alle deutero-albumosi la facoltà di dar luogo, in presenza di lab, ad un precipitato plasteinico, facoltà che spetterebbe invece, secondo Lawrow e Salaskin (6), in maggior o minor grado a tutte le albumosi del peptone di Witte. — D'altra parte il Kurajeff (14) ha più recentemente stabilito che la quantità di plasteina ottenuta dai prodotti della digestione peptica dell'ovo-albumina cristallizzata è la stessa (7,3 % del materiale adoperato), sia che si tratti di prodotti della digestione di 3 giorni che di 18 giorni, il che significa che la sostanza o le sostanze plasteinogene che si son scisse dalla molecola dell'ovo-albumina dopo 3 giorni di digestione peptica non si modificano quantitativamente col progredire della digestione.

Ma a conclusioni assai differenti di quelle più sopra citate hanno condotto, come ho detto, le ricerche di H. Bayer (19), il quale frazionando i varî prodotti di scissione del peptone di Witte ha ottenuto dai prodotti solubili in acetone e in alcool all'80 % una plasteina, che ha perduto le caratteristiche reazioni delle sostanze proteiche, quella del biureto e di Millon comprese.

Il Bayer ne ha dedotto perciò che la plasteina, come le sostanze plasteinogene, non appartiene nè al gruppo delle albumosi nè a quello dei peptoni, ma a quel gruppo più avanzato di prodotti di scissione delle sostanze proteiche che più non dànno la reazione del biureto e che son noti sotto il nome di *peptoidi*. E alle stesse conclusioni è giunto il Bayer determinando la composizione centesimale di una plasteina ricavata da un estratto alcoolico-acetonico di peptone di Witte, in quanto che i risultati analitici (C 38,43, H 7,01, N 8,05, C:N = 4,775), sono assai diversi da quelli ottenuti da Sawjalow e da Kurajeff e quindi assai lontani dalla composizione delle tipiche sostanze albuminoidi, specie in ciò che riguarda il rapporto C:N.

Come abbiamo veduto, l'interpretazione della natura della plasteina è stata tentata finora con ricerche essenzialmente chimiche; ma di recente anche il metodo biologico fu appli-

cato allo stesso intento da Tedeschi (9), con risultati che differiscono assai profondamente dagli ultimi ricordati. — Il Tedeschi ha difatti stabilito che un siero di coniglio precipitante l'ovo-albumina induce un precipitato specifico in soluzioni neutre di plasteina solubile o in soluzioni debolmente alcaline di plasteina comune ricavata dai proteosi-peptoni dell'albume d'ovo, ciò che proverebbe che dai prodotti di scissione dell'ovo-albumina si è riformata, per una reversibilità d'azione degli enzimi proteolitici, una sostanza proteica (la plasteina) non indifferente, ma assai vicina anche nella sua struttura biochimica a quella genuina, onde son derivati i prodotti di scissione.

E la precipitabilità della plasteina di fronte ad un siero immune corrispondente è stata confermata da Pacchioni e Carlini, i quali hanno anche creduto di poter ravvisare una certa anologia fra il processo di formazione della plasteina nel tubo digerente e la quasi costante reazione zonale di precipitazione, da loro riscontrata, fra gli estratti di varî organi e il siero di sangue di uno stesso animale.

Questo fenomeno esprimerebbe, secondo gli AA., una fissazione dei materiali proteici nutritivi contenuti nel siero da parte delle catene laterali delle molecole protoplastiche dei singoli tessuti (*processo genetico delle isto-plasteine*).

***

In tanto contrasto di opinioni m'è parsa non inutile la relazione di alcune mie ricerche, intese a chiarire il significato biologico della plasteina; esse sono in parte d'indole chimica e in più gran parte d'indole biologica, perchè mi è sembrato che il metodo biologico, finora, come vedemmo, assai scarsamente adoperato in questo senso, potesse lumeggiare in qualche modo l'interessante problema.

Ho sperimentato specialmente sulle plasteine ricavate dai prodotti della digestione peptica dell'ovo-albumina e ho cominciato coll'applicare a questi prodotti, con lievi varianti, il metodo di frazionamento usato da Bayer riguardo al peptone di Witte.

Delle forti quantità di ovo-albumina coagulata al calore e accuratamente lavata son digerite in pepsina (Grübler) e HCl 4 °/₀₀; dopo tre giorni di soggiorno in termostato il liquido è neutralizzato, filtrato, quindi dealbuminato al calore, previa conveniente acidificazione con acido acetico. Il filtrato neutralizzato vien concentrato a bagno maria fino a 1/10 circa del suo volume.

Questa soluzione concentrata di prodotti della digestione dell'ovo-albumina, che costituisce il punto di partenza per la preparazione delle varie plasteine, presentò nelle varie prove un residuo secco di 11,8 - 12,3 %.

Plasteina A

Una parte di questa soluzione è acidificata fino ad un contenuto del 3,5 % di HCl, quindi filtrata e addizionata di una piccola quantità di lab (Grübler); rapidamente si forma in termostato un precipitato fioccoso, che cresce col tempo; dopo 48 ore il precipitato è raccolto su filtro, accuratamente lavato fino a scomparsa della reazione del biureto, disciolto in soluzione al 0,2 % di soda caustica, riprecipitato neutralizzando la soluzione con acido acetico e di nuovo lavato con acqua distillata, poi con alcool ed etere e infine seccato nel vuoto a leggiero calore. Il precipitato di plasteina, che noi chiameremo A, così ottenuto è insolubile in acqua, solubile in soluzioni leggiere di soda, di potassa caustica e di carbonati alcalini, in parte solubile anche in soluzioni non troppo diluite di acido acetico.

Plasteina B

Ad un volume di soluzione concentrata di prodotti della digestione dell'ovo-albumina, si sono aggiunti a secondo le volte, da un volume e mezzo a due volumi di alcool a 95°; si forma un precipitato lattiginoso abbondante, che dopo qualche tempo è filtrato.

Il precipitato ridisciolto in un piccolo volume di acqua, acidificato con HCl e trattato con lab non da luogo che a minime traccie di plasteina; per contro l'estratto alcoolico tirato a secco a bagno maria, ripreso con acqua e trattato come il precedente da luogo a un cospicuo precipitato di plasteina (B) avente gli stessi caratteri, sia che l'estratto alcoolico presentasse un grado alcoolico di 55° che di 60°.

La plasteina B purificata come la plasteina A è come questa insolubile in acqua e facilmente solubile in soluzioni diluite di soda e di potassa caustica (0,2 %), di carbonati alcalini ecc.

Plasteina C

A un volume dell'estratto alcoolico si aggiungono 2 volumi di acetone. Si forma un abbondante precipitato lattiginoso, che dopo qualche tempo è raccolto su filtro. Il precipitato disciolto in H_2O, acidificato con HCl e addizionato di lab non da luogo ad alcun precipitato plasteinico, mentre l'estratto alcoolico-acetonico, cacciato l'alcool e l'acetone a bagno maria, ripreso con H_2O e trattato nel solito modo da origine a un evidente precipitato di plasteina (C), che convenientemente purificata si dimostra insolubile in H_2O e in soluzioni tenui di soda e di potassa caustica: è lentamente e parzialmente solubile soltanto in soluzioni di soda e potassa caustica al 10%.

Plasteina D

Ad una parte dell'estratto alcoolico-acetonico, liberato a bagno maria dell'alcool e dell'acetone e ripreso con acqua si aggiungono delle quantità variabili di alcool a 95° ; il precipitato non contiene sostanze plasteinogene, ne contiene invece l'estratto alcoolico da 70° a 80° .

La plasteina così ricavata (plasteina D) è insolubile in H_2O ed in soluzioni alcaline leggiere; è solubile in soluzioni diluite di HCl.

Per ciò che riguarda le reazioni chimiche di queste diverse plasteine, esse son riassunte nella seguente tabella:

Plasteine	Reazione del biureto	Reazione di Millon	Reazione xantoproteica	Reazione di Molisch	Reazione di Adamkiewicz	Reazione dello zolfo
Plasteina A	evidente rosso-violetto	evidente	evidente	evidente	tenue	evidente
Plasteina B	evidente	evidente	evidente	evidente	?	evidente
Plasteina C	tenue	molto debole	molto debole	debole	o	o
Plasteina D	o	o	o	o	o	o

L'imperfetta conoscenza che noi possediamo ancora della natura dei prodotti della digestione, che sono precipitabili dall'alcool e dall'acetone ad una concentrazione corrispondente a quella usata nelle nostre ricerche, c'impedisce di poter trarre da queste delle conclusioni sicure sulla natura delle sostanze, che entrano a far parte del complesso molecolare delle varie plasteine.

Nessun dubbio naturalmente può sussistere sulla natura dei prodotti plasteinogeni della plasteina D; mancando ad essa, come abbiamo veduto, alcuni dei gruppi così caratteristici delle sostanze proteiche (gruppo della cistina, della tirosina, dell'indolo e carbo-idrato) la plasteina D e la sua sostanza madre devono ascriversi, come giustamente ha fatto osservare il Bayer, al gruppo dei peptoidi; in altre parole, risulta da queste ricerche che anche quei prodotti azotati della digestione peptica che più non danno la reazione del biureto son capaci di reagire da soli di fronte al lab o ad altri fermenti, colla formazione di un precipitato d'apparenza-albuminoide, che potrebbe rappresentare o una loro modificazione insolubile o forse, ciò che è più probabile, un loro prodotto di condensazione.

Risulta anzi dalle ricerche suesposte — i cui risultati collimano interamente con quelli ottenuti da Bayer col peptone di Witte — che è necessaria alla produzione di plasteine la presenza di prodotti azotati abiuretici; ciò peraltro non vuol dire ancora, secondo pare tenda ad ammettere il Bayer, che la sostanza plasteinogena appartenga esclusivamente al gruppo dei peptoidi.

Il fatto che queste sostanze sono necessarie alla produzione delle plasteine è ad ogni modo interessante, anche in rapporto, come vedremo, colla questione del suo significato biologico, perchè è noto come normalmente la digestione delle sostanze proteiche per opera dei fermenti gastro-intestinali vada assai oltre la produzione di albumosi-peptoni e risponde anche ai risultati ottenuti in altre osservazioni praticate col metodo di frazionamento delle albumosi di E. P. Pick, i quali hanno appunto escluso che si trovino sostanze plasteinogene fra i prodotti primari di scissione (proto ed etero-albumosi).

Così stando le cose, non è difficile interpretare il fatto che, come abbiamo veduto, della plasteina può formarsi anche dai prodotti di una corta digestione peptica delle sostanze proteiche, in quanto che Zunz (20) ha stabilito che assai rapidamente si formano, durante la digestione peptica artificiale, dei prodotti azotati di scissione, che più non danno la reazione

del biureto e le recenti e veramente interessanti ricerche di Emerson (21) e di Rosenberg (22) hanno dimostrato che nello stomaco umano, normale o patologico, con maggior rapidità ancora che nella digestione artificiale, i prodotti di scissione delle sostanze proteiche oltrepassano in parte i confini delle albumosi e dei peptoni. In rapporto con questi fatti stanno alcune osservazioni da me iniziate e che saranno svolte ulteriormente in seguito, da cui risulta che nello stomaco umano, già dopo tre quarti d'ora di digestione d'una sostanza albuminoide, si son formati dei prodotti di scissione plasteinogeni.

Ma resta ancora da interpretarsi la natura di quelle varietà di plasteina che conservano le caratteristiche reazioni delle sostanze proteiche; poichè, come abbiamo veduto, al diverso rapporto dei prodotti della digestione peptica corrisponde la formazione di plasteine diverse, resta a stabilirsi se per la presenza di albumosi e di peptoni accanto ai prodotti azotati abiuretici, durante il processo fermentativo, possano risultare dei prodotti esenzialmente differenti o dei prodotti il cui diverso comportamento è dovuto soltanto all'inquinamento delle albumosi-peptoni presenti.

A quest'ultima ipotesi pare che tenda il Bayer, il quale per altro non può escludere che le molecole di albumosi-peptoni presenti possono partecipare direttamente colle sostanze plasteinogene al processo della formazione delle plasteine.

E per via chimica, la soluzione del problema è veramente difficile.

Mi parve quindi interessante di saggiare le plasteine che son più vicine alle sostanze proteiche di fronte a un siero immune precipitante la sostanza proteica genuina dai cui prodotti di scissione hanno tratto origine, nel caso particolare l'ovo-albumina.

Com'è noto, le moderne ricerche biologiche hanno dimostrato che le sostanze proteiche, anche prima di esser scisse in prodotti relativamente semplici, sono profondamente modificate nei loro aggruppamenti specifici dalla digestione peptica (Obermayer e Pick, Michaelis ed Oppenheimer ecc.) per modo che esse perdono la proprietà di

provocare, quando sieno immesse in circolo, la formazione di precipitine e di precipitare a contatto d'un siero immune corrispondente. Il fatto, per quanto trovi contrasto in alcune ricerche di Meyers, di Schütze e di Sacconaghi, i quali avrebbero ottenuto delle precipitine specifiche anche coll'iniezione di prodotti della digestione peptica (albumosi-peptoni) di varie sostanze proteiche, è ormai quasi concordemente ammesso, chè anzi L. Michaelis ha di recente dimostrato che il siero di sangue già a principio della digestione peptica perde la sua precipitabilità di fronte a un siero immune corrispondente, per quanto esso contenga ancora delle forti quantità di albumina coagulabile al calore (1).

Comunque, i prodotti della digestione peptica della ovo-albumina da cui siamo partiti per la preparazione delle varie plasteine non contenevano certamente nè aggruppamenti precipitabili nè precipitogeni: di ciò ci siamo assicurati con accurate ricerche preliminari, le quali hanno anche dimostrato, lo dirò incidentalmente, che l'ovo-albumina coagulata al calore e in special modo l'ovo-albumina genuina sottoposte alla digestione artificiale con pepsina e HCl perdono, contrariamente a quanto succede nella digestione peptica del siero, secondo Michaelis, assai lentamente la loro precipitabilità di fronte a un siero immune ottenuto colle solite norme, tanto che essa persiste — per quanto attenuata quantitativamente — finquando si trovano nella soluzione tracce di ovo-albumina coagulabile al calore.

Non essendo riuscita la preparazione di una plasteina solubile, ho fatto delle soluzioni all'uno $^0/_0$ in soda caustica al 0,2 $^0/_0$ di plasteina A e B (la plasteina C non prestandosi allo scopo per la sua difficile solubilità); le soluzioni sono rese debolmente alcaline coll'aggiunta di una soluzione diluita di acido acetico e quindi saggiate, colla reazione zonale, di fronte a un siero di coniglio precipitante l'ovo-albumina e dotato d'un forte potere precipitante (1:100000) e come controllo di fronte a vari altri sieri di coniglio (siero di coniglio normale, siero di coniglio immunizzato con siero di sangue di bue e con siero di sangue umano).

---

(1) Vedi F. Micheli, Sulle albuminurie alimentari. *Rivista critica di Clinica Medica*, n. 12, 13, 14, 1905.

Il risultato fu impreveduto; le soluzioni limpide di plasteina all'uno per cento, ridotte a un debole grado di alcalinità, come le loro varie diluizioni con soluzione fisiologica di $NaCl$, precipitano sia a contatto del siero precipitante l'ovo-albumina, sia a contatto del siero normale di coniglio o di altri sieri precipitanti. In tutti i tubetti senza differenze quantitative apprezzabili, al punto di contatto dei 2 liquidi, si forma rapidamente un anello bianco opaco, che cresce in termostato e il precipitato tende a diffondersi in alto dalla parte della soluzione plasteinica, contrariamente a ciò, che, com'è noto, succede nelle vere reazioni precipitanti, nelle quali il precipitato tende a portarsi dalla parte del siero immune.

Questa precipitazione della plasteina non ha quindi alcun carattere di specificità ed è forse determinata dal fatto che gli albuminoidi del siero di sangue, i quali, com'è noto, si comportano come degli elettroliti anfoteri, son capaci di sottrarre l'alcali necessario a tener in soluzione le plasteine.

Anche variando difatti, com'io ho tentato, in molte guise le condizioni dell'esperimento, specie per ciò che riguarda il grado di alcalinità delle soluzioni, il risultato è lo stesso: se l'alcalinità delle soluzioni di plasteina è piuttosto sensibile, in nessuno dei tubetti ha luogo precipitazione, se invece essa non supera, calcolata in $NaOH$, il 0,03-0,04 %, la precipitazione avviene nello stesso tempo e nella stessa misura, sia a contatto del siero precipitante l'ovo-albumina che del siero normale di coniglio.

Non approdando quindi a risultati positivi le ricerche intraprese con questo metodo, ho tentato di girare la difficoltà della facile tendenza a precipitare delle soluzioni leggermente alcaline di plasteina saggiando la precipitabilità specifica delle plasteine A e B, eventualmente contenute nel siero di sangue di animali iniettati in precedenza con queste sostanze.

A tale scopo una serie di conigli fu iniettata, per la via endoperitoneale e per la via endovenosa con quantità variabili di plasteina A e B (da gr. 0,15 a gr. 0,60) disciolte in soluzione tenue di carbonato sodico, e a periodi variabili, da un'ora e mezzo a 6 ore, fu praticato ai diversi animali un piccolo salasso.

Il siero di sangue separatosi dopo qualche tempo fu cimentato, sia puro, sia in varie diluizioni (1/2 - 1/4), colla reazione zonale con un siero precipitante l'ovo-albumina, ma il risultato fu costantemente negativo.

Come i prodotti di scissione dell'ovo-albumina adunque, le plasteine A e B non contengono gli aggruppamenti precipitabili della sostanza proteica genuina: restava ancora da stabilire se esse son dotate di aggruppamenti precipitogeni,

ciò che, per quanto io sappia, non è ancora stato cercato da altri e non è teoricamente impossibile, essendo noto che delle sostanze proteiche più o meno denaturate possono presentare degli aggruppamenti precipitogeni, quando già sono andati perduti i loro aggruppamenti precipitabili. Così è, ad esempio, oltre che dei prodotti della digestione tripsica di alcune sostanze proteiche (Obermayer e Pick), del siero di sangue incompletamente digerito con pepsina-HCl, il quale, pur avendo perduto la sua precipitabilità verso un siero immune corrispondente, è ancora capace di determinare, quando venga iniettato nei conigli, la formazione di precipitine specifiche e attive sia di fronte al siero normale che al siero incompletamente digerito (L. Michaelis [23]).

Quattro conigli sono stati quindi trattati con iniezioni endoperitoneali di plasteina A e quattro altri con iniezioni di plasteina B; la quantità di plasteina iniettata fu di gr. 0,15 0,20 pro dose, il numero delle iniezioni di 5, ripetute a intervalli di 7 giorni l'una dall'altra. Dopo 7 giorni dall'ultima iniezione, i conigli vennero salassati ed il siero fu saggiato colle solite norme:

1° di fronte a soluzioni a diverso titolo (1:100 1:1000 ecc.) di ovo-albumina;

2° di fronte a soluzioni a diverso titolo di prodotti di digestione dell'ovo-albumina;

3° di fronte al siero di sangue di conigli da 1 a 3 ore prima iniettati con plasteina A e B.

I risultati ottenuti furono pressochè costanti: le iniezioni di plasteina non determinano la formazione di anticorpi precipitanti nè verso la sostanza proteica genuina, nè verso i suoi prodotti di scissione e nemmeno verso le stesse plasteine.

Una sola volta il siero di un coniglio iniettato di plasteina A mostrò un debole potere precipitante a contatto di una soluzione 1:1000 di ovo-albumina, ma a questo reperto, essendo rimasto isolato, non si può assegnare uno speciale valore, sopratutto quando si sappia che un identico risultato può aversi, benchè eccezionalmente, con siero di coniglio normale.

In rapporto colla dottrina ancora discussa ma probabile della specificità dei fermenti delle varie specie animali, restava ancora da stabilire se nell'atto della formazione della plasteina, intesa come un processo sintetico, risultasse per caso un prodotto avente gli aggruppamenti biochimici non già delle sostanze proteiche, da cui son derivati i prodotti di scissione plasteinogeni, ma di quelle della specie animale cui appartiene il fermento plasteinico.

Ma anche quest'ipotesi risultò insussistente poichè il siero di 2 conigli ripetutamente iniettati con plasteina A. ottenuta con un lab di provenienza conosciuta (maiale), non acquistò alcun potere precipitante sul siero di sangue di maiale.

Risulta da queste ricerche che anche le plasteine diremo così *primarie*, che si originano dal complesso dei prodotti di scissione dell'ovo-albumina e che presentano le comuni reazioni delle sostanze albuminoidi (plasteina A e B) sono assai lontane, sia dalla caratteristica struttura biochimica della sostanza proteica da cui son derivati i prodotti plasteinogeni, sia da quella delle proteine della specie animale, cui appartiene il fermento plasteinico.

Tutte le plasteine adunque, sotto l'aspetto del loro comportamento biologico rappresentano un prodotto indifferente, come i comuni prodotti di scissione (albumosi e peptoni), poichè ad esse mancano gli aggruppamenti precipitabili e precipitogeni, che caratterizzano tutte le sostanze proteiche genuine e che ne stabiliscono la specificità. Resta escluso così che la formazione delle plasteine rappresenti un processo di vera rigenerazione delle sostanze proteiche o, se si attribuisce l'origine loro ad una reversibilità dell'azione dei fermenti proteolitici, che esse costituiscano un prodotto di reversione completa.

Se però da questo lato delle reazioni biologiche non vi sono differenze fra plasteine primarie e secondarie, tuttavia le diverse reazioni fisiche e chimiche, che caratterizzano questi prodotti non ci permettono di identificarle le une colle altre. Noi pensiamo cioè che le plasteine primarie rappresentino dei composti assai più vicini alle sostanze proteiche delle secondarie e non già, nel senso di Bayer, dei prodotti più o meno impuri, da ricondursi in ultima analisi alla plasteina abiuretica.

Il fatto, su cui abbiamo insistito, che è indispensabile alla formazione della plasteina la presenza di peptoidi, non conduce necessariamente a queste estreme conclusioni, chè anzi è assai più rispondente a quanto finora fu detto e a quanto accenneremo fra breve il considerare a sè come prodotti diversi e ben definiti le varie plasteine. Se difatti i prodotti biuretici di scissione non possono reagire da soli,

in presenza di lab e di altri fermenti, come i prodotti abiuretici, ciò non toglie che essi possano reagire in presenza di questi e condurre alla formazione di un prodotto di condensazione assai differente dalla plasteina abiuretica, ciò che si potrebbe anche interpretare ammettendo che il nucleo della plasteina è fornito da prodotti azotati abiuretici, ma che intorno a questo si possano aggruppare in vario modo altri prodotti di scissione e che le varie modalità, il vario rapporto col quale avviene quest'aggruppamento, durante il processo fermentativo, determini la formazione di complessi differenti. Non si può escludere a priori neanche la possibilità d'un'azione catalitica dei prodotti abiuretici.

In questo senso non solo i peptoidi, ma anche altri prodotti meno semplici di scissione dovrebbero considerarsi come plasteinogeni; ciò che dimostrerebbe che il fenomeno della plasteina non è dovuto a una modificazione insolubile di questo o di quel prodotto idrolitico, ma ch'esso rappresenta un vero processo di condensazione. E ciò è confortato non solo dalle diverse reazioni fisiche e chimiche delle varie plasteine, ma anche dal comportarsi di questi prodotti nell'organismo animale, in seguito alla loro introduzione parenterale.

Noi abbiamo difatti seguito le orine dei numerosi conigli, inoculati per la via peritoneale e per la via endovenosa con quantità variabili (da gr. 0,15 a gr. 0,60) di plasteina A e B e non ci fu mai dato di ritrovare in esse nè tracce di plasteina (un'analogo reperto è ricordato incidentalmente da Grosmann (16) nel suo ultimo lavoro), nè di albumosi (metodo di Devoto-Bang). Ora, questo ultimo reperto ha per noi uno speciale valore, in quanto dimostra appunto che i prodotti biuretici di scissione contenuti nelle plasteine primarie non rappresentano un'inquinamento di queste, ma che fanno parte realmente delle molecole plasteiniche, le quali, introdotte nell'organismo animale, vi son trattenute e probabilmente assimilate, contrariamente a quanto, com'è noto, succede dei proteosi-peptoni.

Ricorderò ancora incidentalmente che gli animali tollerano bene le iniezioni di plasteina A e B e che nelle orine dei

conigli sottoposti per oltre un mese a questo trattamento, a scopo d'immunizzazione una volta soltanto comparvero tracce lievi e transitorie di albumina; gli animali alla fine dell'esperienza si mantenevano in buone condizioni di salute, con aumento più o meno sensibile del peso. Con altre ricerche potrà essere stabilito come sono utilizzate dall'organismo queste sostanze introdotte sotto cute a scopo di alimentazione sottocutanea.

* * *

Se ora tentiamo di dedurre dal complesso di cognizioni che possediamo sulle plasteine e sulle sostanze plasteinogene il compito fisiologico di questi prodotti fermentativi nell'organismo, noi ci troviamo di fronte alla grande difficoltà di voler presumere da ricerche fatte *in vitro* quel che succede nell'intimo dell'organismo. Noi non possediamo ancora difatti la prova diretta che anche nell'organismo avvenga qualcosa di simile a quanto succede *in vitro*, poichè le condizioni sperimentali di quegli autori che hanno dimostrato che anche *in vivo* si forma della plasteina da soluzioni concentrate di proteosi-peptoni sono troppo lontane dalle condizioni naturali.

Tuttavia molti fatti paiono dimostrare che alla plasteina deve spettare un'alta importanza biologica. Noi abbiamo già accennato alle molteplicità o per lo meno alla grande diffusione nell'organismo animale di fermenti plasteinici, che agiscono sia in mezzo acido che in mezzo alcalino, e alla costante presenza di questi fermenti accanto a fermenti di funzione opposta (proteolitica), intesa la plasteina come un prodotto sintetico o di condensazione.

Le belle ricerche di Zunz (24) hanno di recente dimostrato che anche *in vivo* si svolgono quasi simultaneamente dei fenomeni proteolitici e proteosintetici, in quantochè nello stomaco e nell'intestino isolati in sito egli ha trovato che si formano, nel corso della digestione di un albumosi B, dei prodotti proteolitici più avanzati e contemporaneamente uno o più propeptoni più vicini alle sostanze albuminoidi native delle albumosi somministrate.

D'altra parte, un'altro dato interessante, che è nello stesso tempo una conferma di osservazioni anteriori di Okunew, è risultato dagli studi di Kurajeff, che cioè la gelatina e la cheratina, che, com'è noto, non possono sostituire come mezzi nutritivi le vere sostanze proteiche, non contengono alcun gruppo plasteinogeno, in altre parole non son capaci di dar luogo a plasteina.

Tutto ciò non ha soltanto un'interesse chimico, ma parla evidentemente in favore del concetto sviluppato in special modo da Savjalow, che anche *in vivo* il fenomeno della plasteina giuochi una parte non indifferente nel processo della nutrizione. È possibile cioè che la formazione di plasteina rappresenti una fase, un momento importante di quel complesso di trasformazioni fisiche e chimiche, cui vanno soggette le sostanze proteiche della nutrizione prima di essere assimilate.

L'aver stabilito che le varie plasteine costituiscono, sotto l'aspetto delle reazioni biologiche, un prodotto indifferente, non contrasta ma s'accorda pienamente con il concetto moderno della assimilazione delle sostanze proteiche.

La quale, com'è noto, risulta di complessi processi di disintegrazione e di sintesi, che nel loro insieme soddisfano all'altissimo scopo di mantener invariata la composizione qualitativa del siero di sangue e dei tessuti dell'organismo, per quanto profondamente diversa possa essere la costituzione chimica degli albuminoidi della nutrizione (1). La disintegrazione delle sostanze proteiche, per opera dei fermenti gastrointestinali, conduce alla formazione di molteplici prodotti di scissione, alcuni dei quali son corpi azotati relativamente semplici e cristallizzabili, assai ben conosciuti ormai dalla moderna chimica fisiologica (amino-acidi e basi exoniche), ma nè i prodotti primari di scissione (Neumeister, Schumm, Alderhalden e Oppenheimer) nè quelli cristallini (Kutscher e Seemann, Conheim) ritrovandosi in circolo,

(1) Cfr. E. Abderhalden und Samuely, *Beitr. zur Frage nach der Assimil. des Nährungseiweiss ecc. Zeitsch f. phys Chemie*, Bd. 45, Heft 1-2, 1905.

almeno in quantità aprezzabile, si ammette ormai generalmente che già nelle pareti del tubo gastro-enterico (Hoppe-Seyler, Heidenheim, Hofmeister, Salvioli, Neumeister ecc.) si ricostituisca da questo complesso di prodotti di disintegrazione un materiale proteico indifferente, che poi versato in circolo sarà ulteriormente differenziato nei vari elementi cellulari dell'organismo, ove assumerà le caratteristiche biochimiche dei singoli protoplasmi della relativa specie animale.

Ora, se il fenomeno della plasteina ha, com'è probabile, un qualche rapporto con questo processo di sintesi d'origine intestinale, sarebbe teleologicamente incomprensibile che da prodotti indifferenti di disintegrazione le potenze integrative del tubo digerente riformassero un materiale proteico avente la struttura biochimica degli albuminoidi della alimentazione. Il considerare invece, come risulta dalle nostre vicende, la plasteina come un materiale indifferente di condensazione, assai meglio si presta ad una possibile applicazione del fenomeno della plasteina alla fisiologica della digestione e dell'assimilazione delle sostanze proteiche.

Questo ha fatto, come dicevo, la scuola russa per opera specialmente di Sawjalow e in questo senso parlano anche le belle ricerche, citate in principio, di Bottazzi, il quale tende appunto a collegare i due fenomeni della formazione della plasteina con quello della formazione dell'enteroproteide intestinale da lui isolato in quantità considerevole dall'epitelio intestinale di animali abbondantemente nutriti. Questo enteroproteide rappresenta un materiale proteico *sui generis*, che non rassomiglia ad alcuno dei proteidi estraibili dai vari tessuti e dal sangue, sia degli animali che hanno fornito i proteici alimentari, sia di quelli dalle cui cellule intestinali fu estratto e deve considerarsi perciò come un prodotto di elaborazione delle sostanze assorbite dalla cavità intestinale per opera delle cellule dell'intestino, nelle quali rimarrebbe temporaneamente per esser poi trasportato col sangue ai tessuti.

Il Bottazzi ammette così che la precipitazione della plasteina avvenga non nella cavità intestinale, ma nell'interno delle cellule intestinali, ciò che è probabile anche perchè

solo nell'interno delle cellule è possibile che si realizzino le condizioni di concentrazione, che son necessarie, almeno in vitro, per le produzione della plasteina.

In conclusione, questo concetto così suggestivo del significato biologico della plasteina, ch'essa sia cioè l'espressione del potere sintetico delle cellule delle pareti gastro-intestinali, ha per sè, se non delle prove dirette, degli argomenti indiretti e risponde ad ogni modo assai bene al significato fondamentale della digestione delle sostanze proteiche; d'altra parte non è escluso, in rapporto colla grande diffusione dei fermenti plasteinici, che, all'infuori del tubo digerente, anche in altre cellule dell'organismo (per es. del fegato) il fenomeno della plasteina abbia una qualche parte nell'assimilazione di prodotti di scissione, eventualmente sfuggiti alle potenze sintetizzanti del tubo gastro-enterico.

Indubbiamente però altre prove ed altri studî occorrono ad illustrare quest'interessante fenomeno della plasteina, fra cui potrebbero avere un qualche interesse delle ricerche intese a stabilire la natura dei prodotti plasteinici, che eventualmente possono derivare, oltre che dai prodotti della digestione peptica, da quelli della digestione tripsica e dell'autolisi dei varî tessuti, ciò che io mi riservo di fare.

CONCLUSIONI.

1° La formazione di plasteina da soluzioni concentrate di proteosi peptoni e di ulteriori prodotti della digestione peptica è un fenomeno d'origine fermentativa, operato da fermenti, i quali sono assai diffusi anche nei tessuti dell'organismo animale (estratto di tessuti, estratto di leucociti).

2° Il nucleo della plasteina è rappresentato assai verosimilmente da prodotti azotati di scissione abiuretici (peptoidi) e intorno a questi possono aggrupparsi in vario modo altri prodotti meno semplici della digestione peptica delle sostanze proteiche; al diverso rapporto col quale avviene l'aggruppamento fra prodotti biuretici e abiuretici è dovuta la forma-

zione di prodotti di condensazione diversi, di plasteine differenti di cui alcune (primarie) presentano tutte le reazioni delle sostanze albuminoidi, mentre altre (secondarie) sono più o meno prive di alcuni aggruppamenti caratteristici delle sostanze proteiche.

3° Tutte le plasteine sono prive degli aggruppamenti precipitabili e precipitogeni che caratterizzano sia le sostanze proteiche genuine da cui son derivati i prodotti di scissione plasteinogeni, sia delle sostanze proteiche genuine della specie animale, cui appartiene il fermento plasteinico.

4° Le plasteine somministrate per la via parenterale agli animali non si eliminano per le orine, non danno luogo ad albumosuria e sono perciò probabilmente assimilate.

5° È probabile che il fenomeno della plasteina giuochi nell'organismo una parte importante in rapporto colla sintesi d'origine intestinale e fors'anco parenterale dei prodotti della digestione.

Torino, 30 gennaio 1906.

BIBLIOGRAFIA

1. Okunew, *Dissert.* St. Petersb., *Malys Jahresbericht f. Tierchemie.* p. 291, 1895.
2. Lawrow, *Dissert.* St. Petersb., Citato da *Sawjalow*,
3. Sawjalow, *Pfügers Archiv*, Bd. 85, p. 171, 1901.
4. Kurajeff, *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 1, p. 112, 1901.
5. R. O. Herzog, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. 39, p. 305, 1903.
6. Lawrow und Salaskin, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. 36, p. 277, 1902.
7. Kurajeff, Loc. cit. e *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 2, Heft 7, 1902.
8. Glaessner, *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 1, H. 7-9, 1901.
9. Tedeschi, *Policlinico*, Vol. 11, M, 1904.
10. Volhard, *Münch. med. Woch.*, n. 49, 1903.
11. Nürberg, *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 4, Heft 12, 1903.
12. Bottazzi, *Archivio di Fisiologia*, Vol. 1, fasc. 4, 1904.
13. Pacchioni e Carlini, *Arch. di Fisiol.*, Vol. 2, fasc. 3 e 5, 1905.
14. Kurajeff, *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 4, Heft 9-11 1903.
15. Grossmann, *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 6, Heft 5, 1905.
16. Grossmann, *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 7, Heft 4-6, 1905.
17. Sawjalow, *Zentralbl. f. Physiol.*, p. 22, 1903.
18. Umber, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. 25, p. 258, 1898.
19. Bayer, *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 4, Heft 12, 1903.
20. Zunz, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. 28, *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 2.
21. Emerson, *D. Archiv f. kl. Med.*, Bd. 72, Heft 5-6, 1902.
22. Rosenberg, *Zeitschr. f. kl. Med.*, Bd. 56, Heft 5-6, 1905.
23. Michaelis L., *Zeitsch. f. kl. Med.*, Bd. 56, Heft 5-6, 1905.
24. Zunz, *Arch. intern. pharmacodynamie* ecc., Vol. 15, fasc. 3-4, 1905.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Univertità di Palermo
(diretto dal Prof. Santi Sirena)

Prof. **Santi SIRENA**

Sulla resistenza delle spore del bacillo del carbonchio.

Sulle alterazioni da questo causate nell'utero e nella placenta e passaggio di esso dalla madre al feto

Tav. V.

I. — Resistenza delle spore.

Pur sapendo che le spore del carbonchio hanno una resistenza vitale straordinaria (1), lavoro su questo tema ora a solo, ora in collaborazione degli egregi colleghi G. Scagliosi e G. Alessi, e studiandolo in ambienti diversi, sin dal 1890, e nel 1891 pubblicai un primo lavoro, che feci in collaborazione del Dott. Alessi dal titolo « *Influenza del disseccamento su taluni microrganismi patogeni* (2).

(1) Davaine, constatò che il sangue di animali carbonchiosi conserva per un tempo molto lungo le sue proprietà nocive, anche quando è sottoposto al disseccamento. Schrakamp, *Arch. f. Hygiene*, 11, 1884, 3. dimostrò che il bacillo del carbonchio può percorrere nel suolo tutte le fasi del suo sviluppo. Perroncito, in una cultura che ricevette da Pasteur, avrebbe dopo 16 anni trovato vivente il bacillo nella stessa cultura. Dubarry, avrebbe visto, nell'acqua *poincari*, le spore vivere fino a 131 giorni. Arloing, Aiello e Drago nei fili di seta, nei pezzettini di carta bibula ecc., le avrebbero conservate vive da 10-12 anni.

(2) V. Vol. 1º della 3ª serie degli *Atti della R. Accademia di Palermo* 1891.

In esso per quanto si riferisce alle spore carbonchiose, che furono sottoposte alla influenza del disseccamento, all'acido solforico concentrato, al cloruro di calcio; al disseccamento in termostato alla temperatura di 37° C.; al disseccamento in ambiente asciutto, in ambiente saturo di umidità; al disseccamento al sole in tubi di assaggio, al disseccamento al sole in aria libera, venimmo alle seguenti conclusioni (1): che le spore del carbonchio sottoposte al disseccamento in ambiente saturo di umidità, muoiono dopo 290 giorni; al prosciugamento al sole, nel mese di luglio e di agosto, muoiono dopo 19 giorni, nel mese di settembre, dopo 48 giorni.

Microrganismi in esperimento	**Giorni della resistenza vitale dei microrganismi al disseccamento: con**						
						Prosciugamento al sole nel mese di:	
	acido solforico	**Cloruro di calcio**	**Temperatura della stufa a 37 c.**	**Prosciugamento naturale all'ombra**	**Ambiente saturo di umidità**	**Luglio Agosto**	**Settembre**
Colera asiatico	-1	-1	-1	-1	12	-1	-1
Colera dei polli	2	1	1	5	59	-1	3
Bacillo tifoso	41	1	18	64	68	1	7
Bacillo della morva	35	44	31	—	—	—	1
Bacillo del mal rosso	63	53	31	-5	59	6	12
Diplococco di Fränkel	114	31	131	146	192	3	17
Bacillo sporificato del carbonchio	436	419	406	431	290	19	48

(1) Il metodo che adottammo per le suddette esperienze fu il seguente: cioè prendevamo delle culture pure di carbonchio in brodo e in agar disposto obliquamente in provette di assaggio e le diluivamo in acqua, precedentemente distillata e sterilizzata, in una capsula anche essa convenientemente sterilizzata. In questa soluzione immergevamo dei fili di seta già sterilizzati e ve li lasciavamo fino a completo inzuppamento; allora li uscivamo. li facevamo scolare del soverchio liquido e li sospendevamo in provette contenenti il materiale, sotto la influenza del quale volevamo che avvenisse l'essiccamento dei fili. Per constatare poi se nei fili suddetti le spore del carbonchio si conservassero in vita, ne facevamo giornalmente degli innesti in terreni di cultura, per lo più in brodo,

Constatammo invece, che nel disseccamento coll'acido solforico concentrato, muoiono dopo 436 giorni; in quello col cloruro di calcio, dopo 419; in quello al termostato alla temperatura di 37° c., dopo 406; nel disseccamento naturale all'ombra, dopo 431 giorni si conservano vive. Quanto a questo, onde vedere sino a quando le dette spore vivessero, avremmo dovuto continuare le esperienze; però non potemmo, essendoci venuti meno i fili di seta inzuppati di cultura di bacilli carbonchiosi sporificati in agar e brodo, sicchè dovemmo contentarci di quello che fino allora avevamo accertato. Però è evidente che la durata segnata di sopra non è il limite ultimo della conservazione in vita.

D'onde sorge chiaramente, che la influenza del disseccamento sulle stesse spore, varia in efficacia, secondo l'ambiente ed il mezzo con cui si ottiene, e che il disseccamento alla luce solare diretta, è il mezzo più potente per distruggere le spore del carbonchio e conseguentemente per distrug-

---

gelosio, agar glicerinato e li collocavamo in termostato alla temperatura varia da 30° c. a 37° c.: e per constatare se conservassero la virulenza, ne facevamo di tanto in tanto delle inoculazioni in animali, cavie, conigli. Prima di sottoporre i fili al disseccamento facevamo un innesto di controllo in terreni di cultura e una inoculazione su cavie o conigli.

Dal 29 al 31 Luglio 1890 la temperatura massima fu di 40, minima di 16,5; il grado di umidità massima 97,0. minima 47,0; cielo sereno, venti dominanti N. 2; dal 1 al 17 Agosto 1890 temperatura massima 40; minima 18,2.

Giorni di osservazione	Grado di temperatura		Grado di umidità relativa		Pressione atmosferica		Stato del cielo	Venti dominanti
	Massima	Minima	Massima	Minima	Massima	Minima		
Dal 29 al 31 Luglio 1890	40	16,5	97,0	47,0			Sereno	N E
» 1 » 17 Agosto »	40	18,2	96,0	16,0	758,90	749,35	Sereno	N E
» 26 » 30 Sett.bre »	39,8	14,8	98,0	35,0	765,80	752,35	Coperto giorno 1	N E

gere tutti i microrganismi, essendo le spore del carbonchio le forme più resistenti agli agenti esterni sia fisici, sia chimici.

Non pensammo di ripetere queste esperienze per constatare quanta influenza, in ordine al grado di resistenza, vi potesse avere la diversità di provenienza, di età, il grado di temperatura nel quale le spore eransi formate, il mezzo nutritivo nel quale la sporulazione avveniva, convinti a priori che nello stesso batterio o forma di batterio, il grado di temperatura al quale erasi svolta la cultura, la provenienza e l'età non potevano poi apportare una sensibile differenza nel grado di resistenza.

Infatti osservatori i quali, dopo di noi, studiarono l'argomento anche da questo lato, come Kronig e Paul (1), Hochstetter (2), Buttersack (3), Geppert (4), Zirolia (5), Sclavo, trovarono che la temperatura alla quale eransi sviluppate le spore, la provenienza, il terreno di cultura su cui eransi formate, l'età, con più precisione il tempo in cui furono tolte dal mezzo di nutrizione, per essere applicate sui fili di seta, erano addirittura indifferenti, ovvero apportavano piccolissime variazioni, che non avevano alcuna importanza. Sicchè in conclusione si può dire, che non esiste alcuna differenza tra le spore del carbonchio in ordine alla loro resistenza, qualunque sia la loro provenienza, l'età, la temperatura, il mezzo nutritivo ed in generale la condizione alla quale siano formate. Frankland (6) però avrebbe veduto, che le spore carbonchiose formatesi alla temperatura di 20° c. sono più resistenti alla luce di quelle formatesi alla temperatura di 35-37° c. Esmarch (7) avrebbe constatato che la composizione

(1) *Zeitschrift f. Hygiene*, Bd. 25, 1897, S. 1.

(2) Hochstetter, *Arb. a. d. Kais. Gesundh. A.* Bd. 11, S. 14, 1887.

(3) Buttersack, *Arbeiten a. d. K. Ges. A.* Bd. VIII, 1893, G. 357.

(4) Geppert, *Raf. Baumgarten Jahresb*, 1890.

(5) Sul grado di resistenza delle spore del bacillo carbonchioso all'azione del vapore. *Rivista d'igiene e sanità pubblica*, 1902.

(6) Frankland, Centralblatt f. Bakt. 15. 1894, p. 101.

(7) Esmarch, *Zeitschr. f. Hyg.*, Bd. V.

chimica del mezzo nutritivo influisce sulle forme vegetative e sulle spore.

Otsuki (1) come leggesi nella memoria di Zirolia sopra citata, poichè non potemmo procurarci quella dell' autore, avrebbe accertato che il potere di resistenza delle spore carbonchiose, è dipendente non solo dalla loro origine, ma ancora dalla loro età; ma quanto alla temperatura alla quale ha luogo la sporulazione, ha detto che non ha alcuna influenza sulla resistenza delle spore. R. Weil (2) invece crede che la resistenza delle spore carbonchiose sia dipendente dalla temperatura e non dal mezzo nutritivo su cui si formano; egli avrebbe constatato che le spore formatesi alla temperatura di 37° c. sono più resistenti al calore.

Sclavo, quanto alla razza avrebbe trovato una piccolissima differenza da razza a razza. Egli, sperimentando sopra 7 razze di spore, vide che sei morirono dopo un minuto, una resistette un minuto, onde venne alla conclusione che non esiste una sensibile differenza nella resistenza delle spore in ordine alla razza, e che questa differenza è minore di quella che si può trovare nelle spore della stessa razza.

Geppert, (3) avrebbe notato che le spore della stessa provenienza e modo di sviluppo presentano differenze nella sensibilità.

Kronig e Paul e Stephanidis (4) hanno trovato che la resistenza delle spore di una stessa provenienza va soggetta a delle oscillazioni. Baumgarten (5) dice che essiccate su fili di seta, possono vivere per molti anni.

Di Mattei (6) dopo di noi ha trovato che possono mantenersi in vita, conservando la facoltà germinativa ed il potere di resistenza, anche dopo dieci anni.

Zirolia (7) quanto alla età, avrebbe in una serie delle

(1) Otsuki, *Hygienische Rundschau* 1900, N. 4. p. 1.
(2) R. Weil, *Arch. f. Hygiene*, Bd. 35, 1900, S. 355.
(3) Geppert, Raf. Baumgarten, *Jahresb.* 1890, pag. 509.
(4) Stephanidis, *Archiv f. Hyg.*, Bd. 35, 1900, pag. 19.
(5) *Lehrbuch. d. pathol. Mykologie*, 1890, S. 431.
(6) *Annali d'Igiene sperimentale* 1894, pag. 525.
(7) Loc. citato.

sue esperienze constatato, che le spore raccolte al 5° giorno erano più resistenti di quelle raccolte dopo 48 ore, dopo otto, diciassette, 28 giorni. In tutte egli vide che, sottoposte nella stufa a vapore alla t. di 100 gr., le prime morivano dopo 4 minuti, tutte le altre dopo un minuto, onde scrisse: sembrerebbe quasi, che le spore acquistino dopo un certo tempo un massimo di resistenza, che va perduto dopo breve tempo; mentre prima di lui Kronig e Paul (1), Otsuki avevano detto, che prima si verifica un rapido aumento nella resistenza e quindi un periodo di stato fino a tornare ad una diminuzione della resistenza. Egli inoltre afferma che non avrebbe visto differenza degna di nota nella resistenza tra le spore formatesi ad alta e bassa temperatura (18°-37°).

II.

Nell'anno 1890, con la collaborazione del suddetto Alessi studiai questo stesso tema, sottoponendo il bacillo sporificato del carbonchio all'azione della creolina di Pearson; e mi indussi a far questo pei buoni risultati, che avevo ottenuto, sperimentando lo stesso disinfettante sul bacillo virgola di Koch (2) e in proposito nell'anno 1891 pubblicai un lavoro dal titolo: « *Azione della creolina di Pearson sui bacilli del carbonchio e del mal rosso dei suini* » (3). In questo lavoro venni alle seguenti conclusioni per quanto si riferisce al bacillo del carbonchio: 1° Che la creolina in soluzione acquosa fino al 60 °/₀ non ammazza i bacilli sporificati del carbonchio: 2° Che adoperata in natura, dopo 24 ore ammazza i bacilli sporificati del carbonchio, attaccati ai fili di seta; 3° Che le soluzioni acquose di creolina al 10 °/₀ dopo 10 minuti ammazzano i bacilli del carbonchio non sporificati contenuti nel sangue fresco, e dopo 20 minuti quelli contenuti nella milza

---

(1) Loc. citato.

(2) S. Sirena e G. Alessi, Azione della creolina sul bacillo virgola di Koch. *Atti della R. Accademia di Scienze, lettere e belle arti*, X, anno 1887-88.

(3) Sirena e Alessi, *Riforma Medica*, N. 182, agosto 1891.

di cavia morta di carbonchio, e le soluzioni acquose di creolina all'1 °/₀ esercitano azione inibitrice sul bacillo sporificato del carbonchio.

Mi occupai ugualmente di questo argomento nell'anno 1890, cercando di stabilire la durata in vita del bacillo sporificato del carbonchio, posto nell'acqua (sterilizzata o non), nel terreno o abbandonato alla putrefazione nelle carogne stesse degli animali (cavie, conigli, pecore) che erano morti di carbonchio. In questo lavoro, che comunicai al IV Congresso della federazione della Società italiana d'Igiene tenutosi a Palermo nel maggio del 1892 (1) venni alle seguenti conclusioni, che non furono definitive, poichè a quell'epoca e quando furono pubblicati gli atti del Congresso suddetto, essi (bacilli verificati) si conservavano in vita e virulenti: 1° Che il bacillo del carbonchio sporificato posto nell'acqua distillata e sterilizzata era capace di mantenersi in vita, conservando invariata la sua virulenza più di 2 anni e 19 giorni; in quella non sterilizzata nè distillata, più di 3 mesi e 24 giorni; 2° Che nei fili di seta precedentemente sterilizzati e poi inzuppati di una soluzione acquosa di cultura di carbonchio in agar, posti in terra di giardino sterilizzata, asciutta, in terra appena umida o bagnata, più di 16 mesi; nei fili imbevuti come sopra, interrati nel giardino dell'Istituto, più di 10 mesi e 2 giorni; 3° Nei cadaveri di cavie, nella milza di pecore, abbandonati alla putrefazione, ma chiusi in recipienti di vetro (milza) o di zinco (cadaveri di cavie) e lasciati all'aria libera, più di 12 mesi e 14 giorni; 4° Che il bacillo del carbonchio nelle cavie gestanti passa nel liquido amniotico e nel feto.

Essendo che quando pubblicai il predetto lavoro, i germi carbonchiosi disposti come sopra, si conservavano vivi e virulenti, continuai lo stesso lavoro ancora dopo, ma questa volta colla collaborazione del Dott. Scagliosi, allora mio assistente, ed aggiungendo altre esperienze alle prime; quelle cioè di constatare la influenza dell'acqua di mare, del mate-

(1) S. Sirena, Resistenza del bacillo del carbonchio nell'acqua, nel terreno e alla putrefazione. *Atti del IV Congresso della Federazione della Società italiana di Igiene.*

riale di fogna sulle spore del carbonchio. In quest'altro lavoro, che comunicai all'XI Congresso internazionale di medicina, sezione d'Igiene, tenutosi in Roma nel maggio 1894 (1), venni alle conclusioni seguenti: Che le spore del carbonchio, conservando integra la loro virulenza, vivono: *a*) nell'acqua distillata al di là di due anni e cinque mesi; *b*) in quella distillata, sterilizzata ed agitata fino a 20 mesi e 16 giorni; *c*) nella terra appena umida, in quella perfettamente asciutta, in quella satura d'acqua al di là di due anni, nove mesi e 6 giorni; *d*) nell'acqua di mare presa a 30 metri dalla riva, un anno, sei mesi e 26 giorni; *e*) nell'acqua di mare sterilizzata, al di là di diciassette mesi e 9 giorni, e nell'acqua potabile agitata al di là di 17 mesi; *f*) nel materiale di fogna, quindici mesi e 25 giorni; *g*) nella milza putrefatta e tenuta in una scatola di latta, al di là di due anni e 4 giorni. Gli animali (cavie) nei quali furono inoculati i suddetti materiali, morirono in un tempo vario da un minimo di 14 ore ad un massimo di 192 ore.

Anche questa volta, all'epoca che comunicai le suddette esperienze al Congresso internazionale di Medicina tenutosi a Roma, nè nei fili di seta, nè nella terra inzuppata di soluzione acquosa di coltura di carbonchio in agar, nè nelle carogne di animali morti di carbonchio, nè nell'acqua di mare inquinata con cultura di carbonchio, le spore erano morte.

Laonde d'allora, cioè dal maggio 1894, le continuai fin oggi, ed in quest'ultimi tempi con l'aiuto del Dott. G. Riggio, altro mio assistente. In modo che quello che vengo a pubblicare non è che un supplemento a quanto feci fino al maggio 1894. E faccio volentieri questa pubblicazione, sia per la importanza dell'argomento in rapporto all'igiene, sia perchè gli osservatori che si sono occupati di questo argomento, molto dopo di me, non hanno tenuto affatto conto dei miei lavori in proposito.

Evidentemente, tutte le mie esperienze, dal principio fino

---

(1) Sirena S. e G. Scagliosi, Durata in vita del bacillo del carbonchio nel terreno, nell'acqua potabile, in quella di mare e nel materiale di fogna. *Atti dell'XI Congresso internazionale di Medicina tenuto in Roma nel maggio* 1894.

Materiale d'inoculazione o d'iniezione	Durata in vita dell'animale dall'inoculazione		
	Media ore	Massimo ore	Minimo ore
Con acqua potabile distillata inquinata di carbonchio	58	72	24
Terra inquinata con coltura di carbonchio	60	72	48
Con fili impregnati di colt. di carbonchio e posti nel terreno asciutto	80,40	144	48
Con fili posti in terra umida	102,53	192	48
Con fili posti in terra bagnata	90	144	72
Fili posti a 30 centim. di profondità in terra di giardino	64,46	72	48
Fili posti a 60 centim. » » »	83,15	144	42
Fili posti a 90 centim. » » »	81	140	60
Pezzettini di milza putrefatta di animali carbonchiosi	75,40	96	48
Con acqua di mare a 30 metri dalla riva	69,30	182	36
Acqua di mare sterilizzata a 100 metri dalla riva	47,27	70	36
Con materiali di fogna	53,42	87	14

ad ora hanno avuto due scopi: Primo, di stabilire la durata in vita delle spore del bacillo del carbonchio, poste in mezzi naturali, come acqua potabile, acqua di mare, terreno, materiale di fogna, carogne, ecc., ecc.; secondo, di stabilire per quanto tempo esse, poste nei mezzi suddetti, conservino la virulenza, questione quest'ultima di grandissima importanza e abbandonata in questi ultimi tempi, per dare luogo ad altre esperienze in ordine al grado di resistenza delle spore del carbonchio, sottoposte alla influenza di diversi disinfettanti.

Il metodo che ho seguito ed il materiale che ho adoperato continuando le esperienze suddette, sono stati gli stessi delle esperienze precedentemente pubblicate (1).

(1) Adoperai allora culture pure di carbonchio in agar disposto obliquamente in provette di assaggio, poichè nell'agar la sporulazione avviene molto rigogliosa; culture sempre giovani, da 3 a 4 giorni. Pronte le culture, in palloncini sterilizzati posi dell'acqua potabile sterilizzata, dell'acqua di mare sterilizzata o non, presa a distanza di 30 oppure di 100 metri dalla riva; della terra di giar-

Colle suddette esperienze ho accertato, che le spore del carbonchio o bacilli del carbonchio sporificati, posti nei predetti

---

dino sterilizzata, ripetendo dopo, la sterilizzazione dell'insieme per quei palloncini dove avevo messo materiale sterilizzato. Quindi nei palloncini contenenti acqua potabile, in quelli contenenti acqua di mare, il giorno 9 aprile 1890 a mezzo di un ago di platino sterilizzato, trasportai una piccola quantità di cultura in agar; il giorno appresso in quelli contenenti terra (in numero di 3), in uno contenente terra asciutta; in uno contenente terra appena umida: in uno contenente terra satura di acqua al punto di presentare la parvenza di terra limacciosa, interrai dei fili di seta inzuppati di cultura di carbonchio sporificato, precedentemente preparati secondo i noti metodi e le debite precauzioni. Inoltre in un palloncino preparato con terra sottilmente polverizzata, che sterilizzai prima e poi unitamente al palloncino, versai una soluzione acquosa di cultura pura di carbonchio in agar, che cercai di mescolare bene colla terra, onde ottenere una perfetta seminagione. Per esperimentare poi l'influenza della terra di giardino sul bacillo sporificato, adottai il metodo seguente: ad un grosso fil di ferro alla distanza di 30 cm. l'uno dall'altro, il 14 agosto 1890 fissai tre grossi fiocchi di fili di seta, carichi di cultura di carbonchio e lo infissi perpendicolarmente nel terreno di giardino, in modo che il fiocco superiore rimase alla profondità di 30 cm. il mediano a 60 cm. l'inferiore a 90 cm. dalla superficie del suolo.

Per istudiare l'influenza della putrefazione sul bacillo del carbonchio sporificato, in un recipiente di cristallo collocai una milza di pecora, ed in un recipiente di latta un cadavere di cavia morta di carbonchio. Abbandonai ambedue i recipienti all'aria libera. Quanto agli esperimenti, quando volevo constatare la vita delle spore prendeva a mezzo di un ago di platino del materiale dai detti recipienti e ne facevo un innesto in terreni di cultura (tubi di brodo, gelosio, agar semplice o glicerinato, gelatina, ecc. ecc.) che poneva in termostato alla temperatura di 37° c. Quando invece voleva constatare la virulenza, cogli stessi materiali facevo negli animali (cavie e conigli) delle inoculazioni: innesti sottocutanei a saccoccia che dopo la cucitura garentivo con uno strato di collodion se si trattava di materiale solido (fili di seta, terra, carogne, ecc.); iniezioni ipodermiche a mezzo di siringhe di Tursini, se si trattava di materiale liquido (acque) e così di seguito fino ad ottenere per parecchie volte risultato negativo, sia per la virulenza, sia per la vita delle spore.

Nei primi tempi da ciascuno dei detti recipienti, ogni giorno, poscia alla distanza di 2, 3, 4, 5, 6 giorni, e passato l'anno di tanto in tanto, ripetei le stesse esperienze, ripeto fino a risultato negativo.

mezzi, lasciati alla temperatura ambiente e collocati al buio vivono e conservano invariata la loro virulenza per un tempo lunghissimo:

a) Nella terra di giardino perfettamente asciutta, inquinata con soluzione in acqua distillata e sterilizzata di bacilli sporificati di carbonchio fino a *quindici anni, dieci mesi e cinque giorni:* dal 10 aprile 1890 al 15 febbraio 1906 (1).

b) Nella terra appena umida fino *a 4 anni, un mese e 18 giorni*: dal 10 aprile 1890 al 18 maggio 1894 (poi terminò la terra, sicchè la durata suddetta non può considerarsi come limite ultimo nella terra umida).

c) Nella terra satura di acqua fino a *13 anni e 3 mesi:* dal 10 aprile 1890 al 7 agosto 1904; l'ultima cavia fino a pochi minuti prima di morire fu apparentemente vispa, sana.

d) Nell'acqua di mare attinta a 30 metri dalla riva, fino ad *anni otto, mesi nove ed un giorno:* dal 14 maggio 1892 al 14 febbraio 1901; poscia si ruppe accidentalmente il palloncino in cui si conteneva l'acqua suddetta, e non potei conseguentemente più continuare le esperienze. Quindi la durata suddetta non segna il limite ultimo della capacità a vivere delle spore del carbonchio nell'acqua detta.

e) In quella attinta a 100 metri dalla riva sino a *13 anni, 5 mesi e 29 giorni;* dal 16 agosto 1892 sino al 15 febbraio 1906 (2).

f) Nell'acqua potabile del gabinetto distillata e sterilizzata fino a *8 anni, 8 mesi e 9 giorni:* dal 10 maggio 1892 all'8 marzo 1902.

Fino al tempo detto le spore furono virulente. Abbandonate e rifatti gli innesti il 26 ottobre 1903, il 25 febbraio ed il

---

(1) Vive ancora. Con questa terra il 25-3-1904 fu inoculata una cavia gravida la quale dopo due giorni morì di carbonchio. All'autopsia si trovarono due feti piuttosto grossetti ma ancora nudi. Di questi si fecero preparati della milza, del fegato, della spremitura, liquido edematoso, del cordone ombelicale e del materiale della placenta, i quali diedero risultato positivo meno il fegato, nel quale non si riscontrarono vere forme bacillari, nette, ma forme involutive non nettamente riconoscibili come tali.

(2) Vive ancora.

3 marzo 1904 diedero risultato negativo quanto a virulenza; fatte però collo stesso materiale delle lastre, il 18 marzo 1904 delle culture in brodo e in agar si ebbe risultato positivo, cioè si trovò che le spore erano ancora vive; poscia non si continuarono le esperienze essendo esaurita l'acqua.

In generale gli animali morirono dopo poco tempo dalla inoculazione, però sempre con delle varianti da un minimo di 14 ore ad un massimo di 192 ore.

II.

Ordinariamente i risultati positivi, sia conigli innesti fatti in materiale di cultura (agar disposto in capsule di Petri od in provette), sia con inoculazioni od iniezioni in animali, furono consecutivi. Però talvolta, dopo una serie di risultati tutti positivi, se ne ebbero uno o due e più ancora negativi, e poi di nuovo risultati positivi. Ciò fu rarissimo nelle esperienze fatte con l'acqua potabile e di mare. Adoperando queste i risultati negativi non furono mai più di due consecutivi, invece i risultati negativi interpolati ai positivi furono più frequenti nelle esperienze con i terreni, colle carogne, ecc.; con questi talvolta si ebbero 3-4 risultati tutti negativi e poscia risultati nuovamente positivi, fatto che spiego con il non perfetto mescolamento del virus con le terre, ovvero colla mancanza di germi in taluni punti delle carogne.

La virulenza camminò sempre di pari passo colla vita della spora, in quanto chè la virulenza rimase invariata per tutto il tempo della vita della spora. Una eccezione a questo notai nelle esperienze eseguite con l'acqua potabile distillata e sterilizzata dell'Istituto, inquinata con spore di carbonchio. In queste esperienze fino ad 8 anni, 8 mesi e 9 giorni, dal 10 maggio 1892 all'8 marzo 1902, il risultato fu costantemente positivo, sia per rapporto alla vita, sia per rapporto alla virulenza delle spore carbonchiose; poscia, rifatte a grandi distanze le esperienze, il 26 ottobre 1903, il 25 febbraio ed il 3 marzo 1904 ebbi risultato negativo quanto alla virulenza, positivo quanto alla vita della spora.

Fine alterazioni dell'utero nel carbonchio.

Per istudiare queste, comparativamente, adoperai cavie gestanti e non gestanti, e di esse, talune le uccisi a periodi diversi dalla infezione carbonchiosa, altre le lasciai morire.

L'autopsia fu sempre eseguita appena dopo morto l'animale, o soltanto poche ore dopo (4-6 ore al massimo) ove l'animale morì durante la notte.

I pezzi furono fissati in una soluzione di sublimato corrosivo al 7 $^1/_2$ % e poi passati in alcool a concentrazione crescente, con l'aggiunta di poche goccie di tintura di iodio.

Le cavie gravide, in media morirono dopo un minimo di 36 ore e un massimo di 64 dalla infezione. Le sezioni furono praticate perpendicolarmente alla direzione delle corna dell'utero in in modo da ottenere una sezione trasversale dell'intiero corno uterino (Vedi Tav. V, Fig. 1); e colorate con il metodo di Gram semplice oppure combinato con la colorazione col picrocarminio, che mi diede sempre eccellenti risultati per la ricerca dei bacilli; con una soluzione di ematossilina ed eosina, ovvero con una soluzione di allume-carminio per la ricerca delle minute alterazioni strutturali.

A) Distribuzione dei bacilli di carbonchio.

Questi si vedono in discreta quantità nel corion, specialmente sotto il rivestimento epiteliale e alla sommità delle infossature uterine (Vedi Tav. V Fig. 1, 1-5-6) dove per lo più sono riuniti in gruppi, da dove frequentemente si insinuano tra le cellule del rivestimento epiteliale, disgregandole o rimovendole dal loro sito; si vedono ugualmente nei vasi sanguigni; tra questi, in quelli relativamente grossi e di mezzano calibro, in certi tratti non se ne vedono, e dove si vedono occupano lo spessore delle pareti vasali, ovvero sono attaccati alla superficie libera dell'intima.

Il centro del vaso per lo più ne è privo o ve se ne osserva taluno soltanto (Vedi Tav. V, Fig. 2, 1-2, Fig. 3, 1-2); però non

raramente, nel centro di grossi vasi, come in quelli di mezzano calibro, siano arteriosi, siano venosi, se ne vedono gruppi più o meno grossi, misti a detrito granuloso e leucociti. Nei piccoli vasi e nei capillari invece, sono riuniti in fasci e occupano intieramente o quasi il lume vasale, costituendo dei trombi prolungati; sono discretamente numerosi nei focolai emorragici, dove sono disposti in gruppi o disseminati tra i globuli sanguigni. In questi, ordinariamente i bacilli sono assai corti e molti presentano la forma di cocchi allungati ed anche di cocchi; non se ne vedono nell'interno e nello spessore delle pareti glandulari; sono scarsissimi nel tessuto interglandulare (Vedi Tav. V, Fig. 1, 9-10).

B) Alterazioni anatomiche.

Vi è distruzione, sfaldamento parziale dell'endometrio, onde falde di esso si vedono cadute nella cavità uterina; iperemia intensa con considerevole dilatazione dei vasi, sopraccaricamento di globuli sanguigni e stravasi sanguigni a focolai ovvero allo stato d'infiltrazione; cose tutte che sono più accentuate nel corion, sotto l'epitelio di rivestimento della mucosa e nella tonaca muscolare [Vedi Tav. V, fig. 1 (8)]. Laonde in taluni punti le pareti uterine presentano l'aspetto di un tessuto cavernoso, oppure angiomatoso; stravasi o meglio accumoli con detrito e qualche leucocito, si notano alla superficie libera dell'utero e specialmente in fondo alle infossature della mucosa uterina. In questi accumoli si notano pochi e rari bacilli di carbonchio.

a) Rivestimento. Le cellule del rivestimento epiteliale della mucosa, sono prive di ciglia, gonfie, a margini confusi. Esse in generale costituiscono uno strato semplice sulla mucosa, in molti punti però l'allineamento si perde e si vedono masse epiteliali, le quali si infossano, penetrano nel corion a guisa di zaffi [Vedi Tav. V, fig. 4 (1, 2)]. In altri termini: in certi punti del rivestimento epiteliale vi è iperplasia con infiltrazione delle cellule nel corion.

Il citoplasma delle dette cellule per lo più è omogeneo,

talvolta finamente granuloso, raro ai contorni del nucleo [Vedi Tav. V, fig. 4 (6)] di colorito chiaro ovvero rossastro alla base, spesso incolore all'apice cellulare

Il nucleo è ingrossato, per lo più ovoidale, ellissoide, non raramente vescicolare di forma irregolarmente sferica od ovale, ricacciato verso la base della cellula e non sempre allineato con quello delle cellule compagne [Vedi Tav. V, fig. 4 (1)] è discretamente granuloso o reticolare, di colorito rosso oscuro, più accentuato ai contorni, nei granuli e filamenti reticolari; in talune cellule è perfettamente chiaro, trasparente senza granuli ovvero rari e piccolissimi, non assume i colori nucleari ed è riconoscibile soltanto dai contorni tinti appena in rosso oscuro.

b) Corion. Le cellule dello strato superficiale di questo, immediate al rivestimento epiteliale, sono rigonfiate e molto aumentate di numero da sembrare un tessuto cellulare epitelioide con poca sostanza intercellulare o di sostegno, omogenea ovvero finamente granulosa; in altri termini vi è infiltrazione cellulare. Ciò si vede anche nello strato profondo del corion, ma quì le cellule sono meno numerose, in modo che la sostanza fondamentale connettivale è più chiaramente visibile.

Le glandule sono più numerose, più ingrossate ed allungate dell'ordinario, tanto da penetrare col loro cul di sacco nella tonaca muscolare; sono tortuose a cava-turaccioli, molte sono anche piene di una massa mucosa omogenea o finamente granulosa, oppure piene di cellule simili a quelle del rivestimento tubulare, miste a qualche leucocito [Vedi Tav. V, Fig. 1 (4)]. Le cellule glandulari sono rigonfiate a contorni incerti o confusi, con citoplasma perfettamente trasparente e con nucleo ingrossato vescicolare; questo è rotondo, ovoidale, spesso sformato; talvolta contiene scarsi granuli, piccolissimi e in un buon numero di cellule è colorito in rosso pallido, in molte è tinto soltanto ai contorni, mentre il centro è incoloro; in altri termini è rimasto completamente estraneo alla colorazione nucleare. In un buon numero di tubi, l'epitelio è anche distaccato e ammassato nel lume del tubo stesso.

Addossati alla membrana tubulare vi sono grossi nuclei

cellulari di forma ovoidale o fusata, leggermente granulosi, posti su di un fondo omogeneo. Tra questi molti non sono colorati od appena ai contorni. Tra le glandole vi sono zaffi cellulari, cordoniformi provenienti dall'epitelio di rivestimento, che in taluni punti assumono tutta l'aria di tuboli glandulari di nuova formazione, oppure gruppi cellulari che non hanno disposizione glandulare, ma che si avviano a questa, donde l'aumento numerico suddetto.

Questo riesce molto dimostrativo nei preparati colorati coll'ematossilina e l'eosina.

Tra i gruppi glandulari, vedonsi cellule piccole rotonde e cellule grosse fusate, pallidissime o trasparenti. In esse il nucleo è molto rigonfiato, fusiforme ovoidale, in moltissime cellule pallido incoloro anch'esso, accennato dai soli contorni appena oscuri (non assumono i colori nucleari). Sicchè pare che il tessuto interglandulare sia composto di nuclei fusati ovoidali o sferici posti in una sostanza omogenea trasparente. Da ciò segue, che molte glandule sono molto avvicinate tra di loro, altre allontanate [V. Tav. V, Fig. 1]. Vi è sviluppo notevole dei vasi, infiltrazione cellulare diffusa, specialmente attorno ai vasi [V. Tav. V, Fig. 2, 3. Fig. 3 (4, 4)]. Gli spazii lacunali nutritizi sono dilatati. Le fibre muscolari sono molto allungate, ingrossate, ipertrofiche, aumentate di numero. come nell'utero in gestazione, pallidissime, confuse tra di loro, con nucleo assai allungato ellissoide o della figura di un ovoide, oppure sformato, di volume vario, sovente finamente granuloso. Esso per lo più è tinto in rosso, in moltissime fibrocellule però è perfettamente chiaro, trasparente nel centro, tinto appena in rosso ai contorni (ha perduto l'affinità per i colori nucleari); in moltissime altre manca od è talmente pallido che non si riconosce od è appena apprezzabile. Ciò riesce evidente nei punti del preparato dove le fibrocellule sono tagliate in traverso; allora al posto del nucleo nella fibro-cellula si nota un vacuolo corrispondente al nucleo distrutto, contornato in rosso. Invece nulla od un semplice rigonfiamento si osserva nelle cellule della tonaca sierosa.

Nei vasi si osservano, rispettivamente tutti i dati della endoarterite, dell'endoflebite, che spesso si estende a tutta la pa-

rete vasale ed anche a tessuto perivasale onde si può parlare di una vera endo-meso-periarterite e di una endo-meso-periflebite ora ulcerativa, necrobiotica, ora produttiva, obliterante; di una periarterite, di una periflebite. Infatti, vi è proliferazione degli elementi cellulari della intima, specie degli endoteli; vi è proliferazione cellulare nella tunica media ed esterna, intensa iperemia dei vasa vasorum. Nello stesso preparato si vedono punti dove le pareti vasali sono sensibilmente assottigliate, ridotte alla sola intima, punti dove esse (specie tonaca muscolare) sono sensibilmente ispessite, iperplastiche, con il lume ingombrato in totalità od in parte da elementi cellulari, quando sì quando no misti a detrito, e talvolta con delle escrescenze più o meno sporgenti nel lume vasale (bottoni carnosi), endoarterite, endofleblite produttiva obliterante, sovente vi è proliferazione circostante i vasi [Vedi Tav. V, Fig. 2, 3, Fig 5 (1-2-3)].

Queste endoarteriti e endoflebiti, sono causate dall'azione diretta dei bacilli di carbonchio, in quanto che questi, come ho notato di sopra, trovandosi attaccati all'intima e da questa introducendosi successivamente in tutte le tonache ed anche nel tessuto perivasale, dànno luogo a reazione, irritano prima e poi disgregano, distruggono per necrobiosi gli elementi anatomici e conseguentemente producono rottura del vaso [Vedi Tav. V, Fig. 2 (3-4) e Fig. 3 (1)] d'onde le emorragie interstiziali od a focolaio sopraccennate, tanto comuni nel carbonchio. Avviene pure che vasi vicini o ravvicinati per la considerevole reciproca dilatazione si rompono, mettendosi in comunicazione [V. Tav. V, Fig. 2 (4)].

Onde, come ho detto di sopra, nelle pareti uterine si forma un vero tessuto cavernoso. L'endotelio vasale ci è, dove è rigonfiato, dove in totalità od in parte è distrutto, dove, come ho detto di sopra, è in forte prolificazione.

Però le dette alterazioni non sono dovute unicamente all'azione dei bacilli, ma ancora all'azione dei prodotti tossici dello stesso microbo, poichè in moltissimi vasi o tratti di vasi nei quali non si notavano affatto bacilli, vi erano le alterazioni su esposte.

Del resto è risaputo da ricerche sperimentali che, iniet-

tando, sotto cute, colture pure di carbonchio in brodo, private, per mezzo della filtrazione dei bacilli, si riproducono le analoghe alterazioni che iniettando i bacilli; sicchè è ammesso quasi da tutti, che i bacilli del carbonchio agiscono direttamente e per mezzo dei loro prodotti di ricambio.

Noto altresì, nei punti occupati dai bacilli di carbonchio e nelle parti circostanti, ove questi sono disposti in gruppi, infiltrazione parvicellulare.

Nelle sezioni dello stesso utero colorate coll'ematossilina e l'eosina, col metodo di Flemming e di Bizzozero, nel rivestimento epiteliale della mucosa uterina riscontrai molte cellule epiteliali in mitosi patologica in grado differente di sviluppo, e moltissime nelle quali il nucleo non era in riposo [Vedi Tav. V, Fig. 4 (4-4)]; in quest'ultima condizione trovai ugualmente il nucleo in moltissime cellule glandulari nelle quali esso non raramente presentava un finissimo reticolo e nei punti nodali di questo dei granuli piccoli tinti in turchino come i contorni Inoltre in taluni punti del detto rivestimento osservai, che le cellule erano senza nucleo, necrobiosate, laonde si vedeva una massa granulosa talvolta finamente reticolare di colorito rossastro, quando sì, quando no divisa da linee corrispondenti ai limiti cellulari [Vedi Tav. V, Fig. 4 (3)].

In questi preparati notai ancora, la presenza di leucociti e di globuli sanguigni, tra i fasci ovvero singole fibre muscolari, o tessuto cementante; come pure delle infiltrazioni emorragiche immediatamente sotto il rivestimento epiteliale e nello strato superficiale del corion.

I vasi iperemici, le emorragie interstiziali, oppure a focolaio, le alterazioni delle cellule del corion, di quelle delle glandule, delle fibro-cellule, con i metodi suddetti, comparivano molto più evidenti che col metodo di Gram.

Utero gestante. - Nell'utero di cavie infettate di carbonchio, uccise o morte durante la gestazione, si riscontrarono alterazioni addirittura identiche a quelle suddescritte: noto però che alla superficie libera dell'utero, specie alla sommità delle infossature e in fondo a queste, adoperando il metodo di Gram spesso riscontransi bacilli carbonchiosi assai corti, talvolta aventi la parvenza di cocchi sferici, ovvero appena

allungati, ovoidali, disposti a gruppi più o meno grossi; oppure allo stato d'infiltrazione.

Simili forme riscontransi ugualmente, tra le fibro-cellule, spesso divaricate tra di loro, e negli stravasi sanguigni o focolai emorragici.

In preparati identici, colorati coll'ematossilina e l'eosina i globuli rossi ora si presentavano di colorito rosso-chiaro, rosso-biancastro, ora addirittura incolori; mentre i leucociti per lo più carichi di granulazioni si presentavano di colorito turchino oscuro ai contorni, con granulazioni tinte ugualmente in turchino oscuro.

Colla stessa colorazione, le cellule dello strato superficiale del corion, immediate al rivestimento epiteliale, dove esisteva, si vedevano rigonfiate con nucleo per lo più vescicolare, di forma sferica, ovoidale, allungato o addirittura irregolare, pieno di grosse granulazioni, talvolta disposte in zolle. Le stesse particolarità, ma meno accentuate, si notavano nello strato profondo.

Concludendo su questa parte, in base a quanto ho esposto, mi pare accertato che nell'utero delle cavie in seguito ad infezione carbonchiosa, abbia luogo endometrite glandulare iperplastica, ipertrofica e metrite parenchimatosa acuta con arterite e flebite necrobiotica ulcerativa in taluni vasi, produttiva, iperplastica obliterante in tali altri.

Placenta. - Gli osservatori, essendosi occupati di preferenza del passaggio dei bacilli del carbonchio dalla madre al feto, poco, pochissimo hanno scritto in ordine alle alterazioni della placenta nel carbonchio. Infatti tutto ciò che leggesi in proposito, almeno per quanto io abbia potuto saperne, si limita a questo: Che nella placenta di animali carbonchiosi, con frequenza si incontrano forti iperemie, emorragie; che per lo più non vi sono alterazioni patologiche minute, ovvero non sono dimostrabili. Lubarsch (1) in 9 casi di carbonchio sperimentale nelle cavie, una volta soltanto avrebbe trovato iniziale e minima necrosi degli epitelii del corion e una volta

(1) *Virchow's Arch.*, Bd. 124, pag. 47.

iniziale formazione di trombo in una cavia nella quale artificialmente era stata provocata una grave emorragia placentare.

Rostowzew (1) invece avrebbe trovato, che i fenomeni necrotici nella placenta umana e proprio nell'epitelio di rivestimento dei villi, sono frequenti. E così esso, come dirò più tardi, spiega il passaggio dei bacilli del carbonchio dalla madre al feto; inquantochè il rivestimento epiteliale, sotto l'influenza del virus carbonchioso, perderebbe la proprietà di una barriera insormontabile e renderebbe possibile il passaggio suddetto.

Nella placenta umana sono stati pure riscontrati degli infarti e recentemente n'è stato pubblicato un caso (infarto bianco) di A. Ferraro (2).

Venendo ora alle mie osservazioni, ricordo anzitutto quello che ho detto a proposito dell'utero: e cioè, che la placenta, come questo, ordinariamente fu tolta dal cadavere appena dopo morto l'animale, che talvolta fu ucciso in periodi diversi (3) per avere l'organo freschissimo esente da alterazioni cadaveriche; fu fissata e trattata come l'utero, utilizzata facendone dei tagli, sia perpendicolari alla sua superfice. sia secondo questa, che colorai coi metodi di sopra. Col metodo di Gram combinato colla colorazione di una soluzione di picrocarminio, che mi diede sempre eccellenti risultati, per la ricerca dei bacilli di carbonchio, la porzione uterina o materna della placenta (decidua serotina Hunter ecc. decidua basale His) si colora in rosso mattone, la porzione fetale in rosso chiaro [Vedi Tav. V, Fig. 6 (1, 2)]; nell'una e nell'altra però la colorazione avviene sempre con maggiore accentuazione o più intensamente nei nuclei cellulari rispettivi: i bacilli invece si colorano in violetto oscuro [Vedi Tav. V, Fig. 6 (3)]. Per questo contrasto risultante dalla diversa colorazione degli elementi diversi, io

---

(1) Loc. citato.

(2) Ferraro Antonio: Su di un caso d'infarto bianco della placenta. *Atti della R. Accademia Peloritana*, anno XVIII, Messina, 1903.

(3) Per lo più dopo 36 ore, epoca nella quale ordinariamente soleva morire.

potei studiare con molta precisione la invasione bacillare; potei ugualmemte studiarla bene nei preparati colorati coll'ematossilina ed eosina, e posso affermare, che nei cadaveri di cavie che lasciai soppravvivere fino alla morte, frequentemente dopo la milza, trovai la placenta più ricca in bacilli di carbonchio di tutti gli altri organi, e talvolta quanto ed anche più ricca della stessa milza (V. Tav. V, Fig. 6). Però in essa non trovai mai i bacilli ugualmente distribuiti; vi erano punti di essa dove i bacilli di carbonchio erano numerosissimi, punti dove erano in numero discreto, punti dove erano anche scarsi o mancavano; nella porzione materna della placenta e proprio nei vasi di questa e negli spazii intervillosi della placenta fetale, dove erano disposti in fila, furono sempre numerosi [Vedi Tav. V, Fig. 6 (3, 4, 4)]; nella prima, erano scarsissimi tra le cellule deciduali [Vedi Tav. V, Fig. 6 (8, 8)] ed in questi punti arrivavano dietro disgregazione dell'endotelio o parziale distruzione della parete vasale [Fig. detta, Fig. 2 (3, 4) Fig. 3 (1)]; ve n'erano sui sepimenti connettivali. Negli spazii intervillosi piccoli, che per lo più riempivano, erano disposti in fasci cordoniformi, in modo da formare come dei trombi prolungati [Tav. V, Fig. 6 (3)]; in quelli relativamente grossi erano scarsi ed in taluni tratti di essi anche mancavano [V. Tav. V, Fig. 6 (5, 6, 7)], e dove si vedevano, sovente erano, come lo abbiamo notato per i vasi uterini, presso ovvero attaccati alla superficie libera degii spazii suddetti ed anche insinuati tra le cellule del rivestimento e nel connettivo dei villi; nei vasi dei villi raramente vidi bacilli di carbonchio e non ne vidi mai in quei casi in cui io uccisi la cavia dopo 36 ore dalla infezione. Sicchè parrebbe chiaro, come pensano taluni osservatori, che la invasione di bacilli di carbonchio nella placenta avviene proprio vicino alla morte (9-12 ore prima, stando alla media sopradetta) e forse anche nel periodo agonico (*di ciò mi occuperò in altro lavoro*). In questa essi pervengono dagli spazii intervillosi e dai vasi della decidua serotina, dietro distruzione del rivestimento epiteliale dei villi (necrobiosi) e rottura delle pareti dei vasi dei villi, nè più nè meno, come avviene del passaggio di essi attraverso dei vasi uterini per penetrare nel tessuto circostante ad essi e nel corion [V. Tav. V, Fig. 2 (3, 4)];

vi possono anche pervenire senza rottura delle pareti dei vasi del villo, ma in seguito a semplice smagliatura di esse.

Oso affermare questo, primieramente, perchè sovente vidi che i bacilli erano impegnati [Fig. 2 (3, 4)] nella parete dei vasi dei villi; secondariamente, perchè talvolta, con precisione nei preparati colorati coll'ematossilina e l'eosina, nei capillari vidi pure nelle sottili pareti di essi, impegnati dei globuli rossi i quali erano rimasti in parte sporgenti nel lume del capillare, in parte fuori; e nei casi in cui le due pareti dei capillari si erano accollate, anzi unificate, vidi talvolta che essi erano rimasti a cavallo al setto divisorio dei due capillari, sporgendo in parte nel lume dell'uno, in parte nel lume dell'altro. Sicchè come per diapedesi possono uscire i globuli sanguigni dai vasi capillari, possono ugualmente uscire i bacilli del carbonchio, che non hanno il volume di un globulo sanguigno.

Alterazioni fine. - Nei casi di morte degli animali e nelle infezioni gravi tanto nella porzione materna, quanto in quella fetale della placenta, vi è iperemia forte con sopraccaricamento considerevole di globuli sanguigni. Sicchè i vasi sanguigni dell'una e dell'altra compariscono notevolmente dilatati [V. Tav. V, Fig. 6 (4, 4, 4)]; la dilatazione ed il sopraccaricamento di globuli negli spazi intervillosi e vasi dei villi è tale che la placenta fetale pare addirittura trasformata in un tessuto caverno-angiomatoso (V. Tav. V, Fig. 8) essendo distrutto o sensibilmente rarefatto, il tessuto connettivo o mucoso del villo stesso. Sicchè gli spazii intervillosi sono divisi, quando si, quando no, dai vasi dei villi, dalla membrana ialina e proprio da quest'ultima e interrottamente dall'epitelio di rivestimento di essi laonde sovente comunicano. Ed è perciò che nei tagli secondo la superficie o perpendicolarmente ad essa della placenta, si vede, nei preparati colorati coll'ematossilina e l'eosina, una rete a maglie di forme diverse, per lo più rettangolari piene di globuli sanguigni, tra i quali pochi leucociti, tinti, ora uniformemente ora non, in azzurro. Nei sepimenti, travi di questa rete risultanti dall'accollamento della membrana dei villi colle pareti dei vasi dei villi, dove sottili, dove assottigliati, dove rotti in modo che le maglie comunicano tra di loro, tinti

ugualmente in turchino, dove più carico, dove meno, vedonsi nuclei cellulari residuali del rivestimento epiteliale dei villi di forma per lo più ovoidale od ellissoide, talvolta rotonda, irregolari, spesso bastantemente grossi, tinti in azzurro più o meno intenso ai contorni; tra essi ve ne sono taluni, che nell'interno presentano pochissimi granuli ora piccolissimi, ora più grossetti; altri che presentano fili spezzati; altri un vero reticolo colorato in azzurro, con fondo perfettamente acromatico; attorno di essi, quando sì quando no, ma sempre in quantità scarsa, si osserva del protoplasma colorito in rosso mattone ovvero rossastro. L'interno delle dette maglie, come ho detto, pieno zeppo di globuli rossi, presenta un reticolo finissimo, tinto in rosso chiaro o rossastro nel quale per lo più sono contenuti i globuli sanguigni, dico per lo più, poichè talvolta esso non contiene globuli.

Di primo acchito pensai che tale reticolo fosse dovuto a rappigliamento della fibrina del sangue. Però, avendo usato il metodo di Weigert per la colorazione della fibrina, esso reticolo rimase incoloro. Sicchè ritenni che esso non era altra cosa che un avanzo del tessuto mucoso dei villi, per quanto si riferiva a questi. In questo caso poi, essendosi colorati i soli bacilli di carbonchio, vidi che questi, contenuti sempre nei punti suddetti, apparivano assai più numerosi che nei preparati colorati col metodo di Gram combinato colla colorazione col picrocarminio e con altri metodi ancora, e disposti in fasci cordoniformi più o meno grossi.

Non ostante la predetta considerevole iperemia, le emorragie, le rotture comunicanti tra gli spazi intervillosi e i vasi dei villi, sono rare.

Le pareti vasali, in taluni punti sono molto assottigliate, ridotte ad una membranella anista, seminata di nuclei, ed in altri disgregate, ovvero rotte; gli elementi cellulari dell'intima sono rigonfiati, sovente sensibilmente allungati o disgregati, necrobiosati ovvero distrutti; nei vasi di discreto calibro vi è iperplasia nella muscolare e nell'avventizia, nè più nè meno come nei vasi uterini [Vedi Tav. V, fig. 2 (3)].

Nella placenta materna, serotina, rappresentata soltanto dallo strato compatto, poichè lo strato cavernoso è rimasto

quasi per intiero attaccato all'utero, le cellule deciduali sono a limiti confusi, con nucleo di volume vario, per lo più molto grosso vescicolare, il quale sovente occupa quasi tutta la cellula o grandissima parte di essa. Esso è di forma ovoidale, sferico, sovente sformato, a bisaccia o ad 8 in cifra, oppure a contorni irregolari granulosi, frequentemente carico di grosse granulazioni, reticolare; in questo caso i granuli predetti si vedono nei punti nodali del reticolo: frequentemente, è in gran parte distrutto od in via di distruzione, tinto in rosso più carico alla periferia, poco più sbiadito o chiaro nel centro, nelle cellule che si presentano in buone o mediocri condizioni; in rosso assai sbiadito nelle cellule molto alterate [V. Tav. V, fig. 7 (1, 3, 4)]. Però anche i resti di esso assumono una tinta rossa più carica del citoplasma cellulare. Sicchè da questa differente intensità nella colorazione io potei sempre distinguere il nucleo dal citoplasma, il quale in talune cellule era perfettamente omogeneo come corneificato (necrobiosi da coagulazione); in tali altre mancante in tutto od in parte attorno al nucleo. Sicchè questo in tutto od in parte si vede circondato da un alone trasparente, oppure è, come posto in un grosso vacuolo; altra volta vicino al nucleo, ma sempre nello stesso citoplasma, si vede un vacuolo irregolare ovoidale o ad angoli. Tra le granulazioni del nucleo, talvolta se ne vede una od anche due, che mentiscono un nucleolo unico oppure doppio.

Nelle cellule nelle quali il nucleo è distrutto o quasi, al posto di questo si vede un punto chiaro, come un vacuolo limitato da una serie di granuli, circolarmente disposti o da filamenti del reticolo protoplasmatico, tinti in rosso oscuro [Vedi Tav. V, fig. 7 (2)]. Talvolta esso è carico di cromatina, tanto che nei preparati colorati coll'ematossilina e l'eosina si presenta omogeneamente ed intensamente tinto in azzurro.

Da ultimo noto, che gli sbocchi dei tubi glandulari, sono slargati, pieni di muco rappigliato misto a qualche cellula epiteliale e leucocito e che l'epitelio di rivestimento di essi presenta le alterazioni esposte di sopra, parlando delle alterazioni dell'utero; e cioè rigonfiamento cellulare con ingrossamento del nucleo, che per lo più è rotondo o sferico, carico di granuli, oppure presenta nell'interno, cosa che ho notato con molta

chiarezza nei preparati colorati coll'ematossilina ed eosina, un reticolo di filamenti sottilissimi, spezzati, ecc., ecc.; mentre il lume dello sbocco, quando completamente, quando parzialmente è pieno di materiale granuloso (muco rappigliato) misto a cellule del rivestimento e a qualche leucocito.

Nella placenta fetale non è riconoscibile, per i fatti iperemici suddetti, la struttura villosa. Essa, come ho detto, pare trasformata in un tessuto angiomatoso-cavernoso, sia per la dilatazione degli spazii intervillosi, sia per la dilatazione dei vasi dei villi e la comunicazione tra di essi; e si continua colla placenta materna senza presentare alcuna interruzione; soltanto una intensità diversa nella colorazione, dovuta all'affinità diversa degli elementi cellulari per le soluzioni di picrocarminio [V. Tav. V, fig. 6 (1, 2)]. L'epitelio di rivestimento dei villi, è in grandissima parte scomparso, soltanto, come ho detto di sopra, qua e là ed interrottamente, si vedono delle cellule epiteliali ora formanti una sola fila, ora una fila doppia (una esterna l'altra interna immediata alla parete dei vasi del villo, ectoderma o strato di Langheus) sui sepimenti o travi della rete suddescritta, limitante dei villi o delle pareti dei vasi dei villi, addossate tra di loro. Le cellule mediate al vaso, del sincizio, come ho detto, sono rappresentate da nuclei allungati, fusiformi, ellissoidi; quelle immediate al vaso (cellule ectodermiche) presentano le alterazioni suddescritte.

Conseguentemente a quello che ho detto, compressione, per dilatazione dei vasi dei villi, in generale il tessuto connettivo o mucoso, corpo del villo, non è visibile; esso si vede solo dove la dilatazione non è considerevole e sovente alla base dei villi in vicinanza od immediatamente sopra della membrana *corii*. In questi punti si presenta in filamenti che, come ho notato, costituiscono un reticolo nell'interno della maglia suddetta, nei punti nodali del quale, si vedono cellule stellate o fusiformi con protoplasma granuloso, tinto in bleu più o meno carico nei preparati colorati coll'ematossilina e l'eosina. In generale i fatti di necrobiosi, i quali, come ho dimostrato sono frequenti nella caduca serotina, qui sono un poco più rari e dove si vedono per lo più si limitano all'epitelio di rivestimento dei villi, conservandosi ordinariamente la integrità delle

pareti dei vasi dei villi. Donde naturalmente la poca frequenza delle emorragie placentari di fronte a quelle uterine che, come ho dimostrato, costituiscono un fatto ordinario, specialmente nella tonaca muscolare, per le gravi alterazioni infiammatorie dei vasi (arterite, flebite).

Nei preparati della stessa placenta, colorati coll'ematossilina e l'eosina, coll'allume carminio, ecc., naturalmente non vidi bacilli del carbonchio, o talvolta li intravidi soltanto [colorazione coll'allume carminio] poichè i detti metodi di colorazione non erano adatti, però vi notai sempre alterazioni identiche a quelle sopra esposte, colla differenza, s' intende, di colorazione per i metodi diversi e con maggiore chiarezza e precisione per ciò che si riferiva alle alterazioni strutturali.

Passaggio dei bacilli del carbonchio dalla madre al feto.

Molto discordanti sono i pareri degli osservatori in proposito, tutti però possono comprendersi in due gruppi. Uno di autori, che non ammettono il passaggio dei bacilli del carbonchio dalla madre al feto, vedendo nella placenta una barriera insormontabile a tal passaggio; un altro, di osservatori, che lo ammettono, soltanto nel caso di alterazioni placentari.

Davaine, Brauel appartengono al primo gruppo. Essi in generale ritengono che la placenta non si lasci attraversare, che sia insuperabile (*infranchissable*) da alcun microfito. Straus, Chamberland, Perroncito sono di questo parere.

Però ammettono, che sotto l'influenza di alterazioni diverse, come emorragie, rotture, degenerazioni, aumento della pressione del sangue materno, indebolimento considerevole di quella del feto, virus abbondante, il passaggio dei microbi può aver luogo. Max Wolff poi (1), anche esso di questa opinione provò, ch'è rarissimo il passaggio dei microbi patogeni dalla madre al feto, che avviene soltanto, quando gravi alterazioni, specialmente emorragie hanno luogo nella placenta.

(1) Wolff, *Virchow's Archiv*, Bd. 112, S. 136.

Venendo intanto al fatto è risaputo, che Koubassoff, Birch-Hirschfeld, Rosenblath, Wolff, Fränkel, Kirderlin, Marchand, Malvos, Paltaus, Griesinger, Morisani, Latis, Ettlinger, ecc. vi avrebbero visto passare i batteri. Levy (1), Netter (2), Carbonelli (3), Viti (4), Marchand (5) Foà, Uffreduzzi, Ortmann, Thorner, vi avrebbero visto passare il pneumococco.

Lebedeff, Hanot, Luget, Haushaster, Lubarsch, lo streptococco. Eberth (6), Ernst (7), Hildebrandt (8), Frasconi (9), Giglio (10) vi avrebbero visto passare il bacillo del tifo.

Birch-Hirschfeld (11), Charrin (12), Lehmann (13), Rindfleisch (14), Sarwey (15), Schmorl e Kockel (16), Bans, Iohne, Browiez, Scharl, Sabourand, Hermann, il virus tubercolare.

Marchand (17) Paltauf (18) Birch-Hirschfeld (19) vi avrebbero visto passare il bacillo del carbonchio. In ordine

---

(1) Levy, *Arch. f. esperimentelle Pathol.* Bd. XXVI.

(2) Netter, *Compt. rend. hebdom. des Seances de la Soc. de biol.* 1887.

(3) Carbonelli, *Rivista di Ostetricia e ginecologia*, 1891.

(4) Viti, *Riforma medica* 1890.

(5) Marchand, *Virchow's Arch.* Bd. 109.

(6) Eberth, *Fortschr. d. Medic.*, Bd. VII.

(7) Ernst, *Ziegler's Beiträge zur pathol. Anat.*, Bd. VIII.

(8) Hildebrandt, *Fortschr. d. Medic*, Bd. VII.

(9) Frasconi, *Rivista generale italiana di Clinica medica*, 1892.

(10) Giglio, *Centralb. f. Gynäkologie* 1890.

(11) Birch-Hirschfeld, *Ueber placentäre Infektions Tagebl.* d. 61. Versamml. deutscher Naturf. u. Aerzte 1888.

(12) Charrin, *Lyon médical*, 1873.

(13) Lehmann, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1894.

(14) Rindfleisch, Verhandl. der Versamml. deutscher Naturf. u. Aerzte. Bremen. 1890.

(15) Sarwey, *Archiv f. Gynäkologie*, Bd. 43, 1892.

(16) Schmorl u. Kockel, *Ziegler's Beiträge*, Bd. 16.

(17) Marchand, *Virchow's Arch.*, Bd. 109, S. 86.

(18) Paltauf, *Wiener klin. Wochenschr.*, 1888, N. 18, 26.

(19) Birch-Hirschfeld, *Tagebl. d. 6. Versaml. deutscher Naturforsch. u. Aerzte*, 1888.

a questo poi si dice, che esso relativamente, sembra di avvenire raramente e nella scienza per quanto riguarda l'uomo si conosce soltanto il caso di Paltauf, cioè di un feto umano di 5 mesi proveniente da madre carbonchiosa, nei polmoni del quale furono trovati bacilli carbonchiosi, poichè il caso di Marchand, sopracitato, di un neonato di puerpuera carbonchiosa morto al 4° giorno della nascita, nel quale furono riscontrati bacilli carbonchiosi, secondo l'opinione dello stesso autore non è dimostrativo, giacchè il passaggio dei bacilli potè aver luogo durante il parto nel distacco della placenta. E Max Wolff (1) che fece degli esperimenti con le spore del carbonchio, inoculando otto cavie e una coniglia gravide, ebbe risultati negativi; e anche quando la placenta serotina materna conteneva numerosi bacilli del carbonchio, questi non furono dall'autore riscontrati nei villi fetali. Anche nell'uomo gli esperimenti col contagio vaccinico diedero all'autore risultato negativo.

Esso inoculò 20 gravide con vaccino, in 17 delle quali con buon esito. Or nei figli nati da queste donne le iniezioni di vaccino furono tutte positive, sicchè il contagio vaccinico non passò dentro l'utero. Laonde l'autore venne alla conclusione, che la placenta, prescindendo dalle sue eventuali alterazioni, rappresenta in tutto il tempo della gravidanza un limite insuperabile per i bacilli del carbonchio.

Questo risultato, secondo l'autore, sarebbe confortato dalle nuove conoscenze che si hanno sulla struttura della placenta, che sono generalmente accettate; e cioè che una diretta comunicazione tra il sangue materno e quello fetale non c'è.

Sicchè anche a priori, scrive l'autore, sembra probabile che la placenta completamente normale offra una difesa contro il passaggio anche di elementi corpuscolari viventi. Malvoy (1) venne alle stesse conclusioni.

Questo osservatore provò, che la iniezione di microrganismi patogeni in conigli e cavie gravide, poteva dare una infezione

(1) Loco cit.
(2) Malvoy, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1888.

placentare, quando questi microrganismi erano in grado di ledere la placenta.

Così colla iniezione di bacilli del colera dei polli, i quali, come è noto, producono facilmente emorragie, l'autore potè osservare il passaggio dei bacilli al feto; mentre tra 163 femmine di coniglio morte di carbonchio durante la gravidanza, facendo colture degli organi fetali, quattro volte soltanto ebbe risultato positivo.

Nella placenta di conigli infettati col virus del colera dei polli, trovò emorragie riconoscibili anche macroscopicamente; mentre queste mancavano nella placenta di cavie morte di carbonchio. Laonde l'autore (Malvoy) venne alla conclusione che la infezione placentare è soltanto possibile nelle lesioni della placenta, che sono di natura diversa nelle diverse malattie, al che aggiunge che sono di secondaria importanza la diversa virulenza dei microbi, il diverso tempo decorso dalla inoculazione alla morte, la diversa struttura delle placente e la spessezza variabile dell'epitelio del corion.

Eberth, Ernst, Hildebrandt, sono anche di questa opinione, e cioè che lesioni grossolane della placenta, devono esistere per rendere possibile il passaggio dei microrganismi al feto.

Birch-Hirschfeld (2) il quale vide il passaggio dei bacilli del carbonchio al feto in una capra e in due coniglie, e non è un seguace della teoria sanguigna, è di parere opposto.

Secondo questi, il passaggio può avvenire senza la presenza di dimostrabili alterazioni patologiche: 1° perchè singoli bacilli attraversano l'epitelio dei villi del corion; 2° perchè i bacilli carbonchiosi dagli spazii sanguigni della placenta materna, limitati da pareti cellulari, penetrano, moltiplicandosi nel tessuto delle così dette *Haftzollen* epiteliali, decorrenti tra i lobuli degli spazi sanguigni.

Sempre su questo tema, in altro lavoro, l'autore dimostrò quanto sia grande la importanza della differente struttura della placenta in questa questione. Ed ecco come in proposito esso scrive: Nei conigli e nelle capre, sembra che la struttura ana-

(2) Loco cit.

tomica della placenta favorisca il passaggio. Nella placenta delle capre la connessione tra i villi fetali e gli spazii intravillosi è molto larga, di guisa che verosimilmente si hanno condizioni sfavorevoli, per la infezione placentare dei feti; il rivestimento epiteliale però dei villi, è così delicato, che dato un forte aumento dei bacilli nella placenta materna, può avvenire assai facilmente un danno agli epitelii.

Nella placenta dei conigli invece, la connessione tra la placenta materna e fetale non solo è più solida, ma in essa la penetrazione dei microbi nella parte fetale della placenta, è anche favorita mediante la vicinanza limitrofa di prolungamenti epiteliali contenenti vasi del corion (così detti Haftzollen) cogli spazii cavi, riempiti di sangue materno. Nei topi invece, in cui l'autore, su quattro esperimenti, soltanto una volta potè constatare il passaggio dei bacilli del carbonchio, la placenta fetale, è bene protetta da un epitelio fitto e alto dei villi del corion, in guisa che particolari condizioni devono esistere per rendere possibile la infezione placentare. Del resto l'autore ammette che diversi momenti, come la virulenza dei batteri, la recettività degli animali da esperimento, sono di valore pella riuscita o meno degli esperimenti. Pure Simon (1) e Latis (2) rilevano, che anche negli esperimenti riusciti, mancano alterazioni placentari. Simon inoltre crede che la durata della malattia abbia un grande valore pel passaggio dei bacilli del carbonchio al feto; egli sperimentando sui conigli, nella durata brevissima della infezione, avrebbe trovato bacilli soltanto nella placenta materna; mentre nella durata ordinaria, li avrebbe trovato nella placenta fetale, nel liquido amniotico, nelle membrane e alla superficie del corpo del feto. Lubarsch contro questo, nota che simili reperti non furono notati da alcun altro autore e che giammai furono riscontrati bacilli carbonchiosi alla superficie del corpo del feto in quei casi in cui fu notato un passaggio dei bacilli del carbonchio al feto.

Infatti Birch-Hirschfeld, Malvoy e Lubarsch stesso, li avrebbero trovati soltanto negli organi interni e special-

(1) Simon, *Zeitsch. f. Geburtsh. u. Gynäkol.*, Bd. XVII.
(2) Latis, *Riforma med.* 1889, *e Ziegler's Beiträge*, Bd. X.

mente nel fegato. Sicchè non credendo di dubitare dell'asserzione, spiegano i reperti del Simon coll'ammettere, che nella preparazione di piccoli feti, i bacilli trovatisi in numero abbondante nella placenta materna furono spinti nelle tenere membrane ovalari e alla superficie del corpo del feto, come accadde a Lubarsch (1) in un caso.

Quindi ritengono, che le ricerche di Simon, non possono essere considerate per la nostra questione e si può a buon diritto dire che non è permesso colla esclusiva dimostrazione di microbi alla superficie del corpo dei feti, ritenere dimostrata la infezione placentare.

Latis, che su 15 esperimenti osservò 8 volte il passaggio dei bacilli del carbonchio senza esistenza di emorragie placentari, ritiene causa principale di questo passaggio, la capacità che hanno i detti bacilli di passare attraverso alle pareti vasali. Cosa che ho potuto osservare io stesso e che ho notato a proposito delle alterazioni dell'utero [Vedi Tav. V, fig. 2, 3, 4 e fig. 3 (1)] (2).

Anche Lubarsch, crede che la teoria sanguigna di Wolff non spiega le diverse condizioni sul passaggio dei microrganismi al feto, poichè nel maggior numero dei casi mancano le emorragie e non sono dimostrabili alterazioni patologiche della placenta (3). Però bisogna notare che Lubarsch am-

---

(1) Lubarsch, *Virchow's Arch.*, Bd. 124, pag. 49.

(2) L'autore dimostrò questa capacità con particolari esperienze; e cioè immetteva pezzettini di midollo di sambuco sterilizzati nella cavità addominale e poi infettava gli animali con virus carbonchioso. Così facendo, all'autopsia egli trovò bacilli liberi, cioè non trasportati dai leucociti, nella midolla di sambuco; egli osservò inoltre nel mesenterio una diapedesi di bacilli del carbonchio con contemporanea fuoriuscita di corpuscoli rossi e bianchi del sangue.

(3) *Virchow's Arch.*, Bd. 124, pag. 47. L'autore in tre risultati positivi nei conigli, soltanto una volta trovò emorragia nella placenta; e in 9 casi egualmente positivi nelle cavie, una volta soltanto trovò iniziale e minima necrosi degli epiteli del corion e una volta iniziale formazione di trombi, e perfino in un caso in cui in una cavia fu artificialmente prodotta una grande emorragia placentare, non vide passaggio di bacilli.

mette questo: che quando le altre condizioni per la infeziona placentare esistono, allora dalla emorragia placentare può essere di molto agevolato il passaggio.

In quanto al modo del passaggio, Latis scrive, che i bacilli del carbonchio sono in grado di proliferare attraverso i capillari e gli epitelii. Poggiandosi quindi su questo, per analogia a ciò che avviene nel carbonchio per inalazione, dove i bacilli del carbonchio dagli alveoli, attraversando gli epitelii, penetrano nella corrente sanguigna, ritiene che per questa proliferazione il passaggio avviene. Però in questo caso sarebbe discutibile se si tratti o no di una superficie intatta, poichè, come ha fatto rilevare Birch-Hirschfeld, la ragione del passaggio sta appunto nella proprietà dei batteri di danneggiare i tessuti. Quindi, è senza dubbio che i batterii patogeni hanno la proprietà di passare attraverso di superficie fino allora intatte.

Ma non sempre i bacilli del carbonchio passano dalla madre al feto. A ciò il Latis risponde, che per penetrare i bacilli dalla placenta materna in quella fetale, debbono esistere due condizioni: 1° che essi debbono essersi aumentati negli spazii intravillosi così abbondantemente, che ad essi non rimanga alcuno spazio. 2° Che essi devono aver prodotto bastevoli veleni, per potere rallentare la connessione dell'epitelio di rivestimento protettore. Inoltre si deve considerare ancora la durata di tempo, ma non come pensano Malvoy e Simon, Wolff e Rosenblath (1), cioè della intiera malattia, ma soltanto il tempo che decorse dall'accumulo dei bacilli nella placenta sino alla morte dell'animale.

Qui l'autore nota, che differenze nelle diverse classi di animali, le quali non sono devolute alla varia struttura anatomica, poichè infine possono i bacilli del carbonchio rompere ogni ostacolo, ma alle differenze biologiche nel modo di comportarsi dei varii corpi animali verso i bacilli; la durata della malattia, che non va di pari passo in tutte le classi di animali, nè tampoco in tutti gli individui con grande aumento dei

---

(1) *Virchow's Arch.*, Bd. 111, pag. 371.

bacilli influenzano il suddetto passaggio; a ciò aggiunge ancora, come lo ha notato Malvoy, che i bacilli del carbonchio si stabiliscono assai tardi nell'utero e nella placenta, in guisa che, il tempo che decorre dal primo apparire dei bacilli nella placenta e la morte dell'animale può essere straordinariamente breve; così potè essere dimostrato, che nelle cavie inoculate con culture recenti, in media la morte avvenne circa 28 ore dopo e alla 25ª ora i bacilli del carbonchio erano in minima quantità nella placenta.

Sicchè l'A. conclude, che il passaggio dipende non solo dalla durata, dal soggiorno dei bacilli del carbonchio nella placenta, ma ancora e precipuamente dal loro locale aumento e questo raggiunge, secondo l'autore, un grado alto soltanto in quelli animali, che relativamente, in tempo breve soggiacciono al carbonchio.

In questo modo, siegue sempre l'autore, si spiega che anche nelle cavie morte dopo 80 ore (Rosenblath) e dopo 94 ore (Lubarsch) non potè essere dimostrato il passaggio predetto e si spiegano ugualmente i casi di Eppinger (1) in cui non potè essere dimostrata una infezione placentare dei feti.

In guisa che non ostante la capacità dei bacilli del carbonchio di attraversare gli epitelli e pervenire così nella corrente sanguigna, il passaggio dei bacilli al feto avviene raramente; in parte, perchè essi vegetano assai brevemente nella placenta; in parte, perchè in determinate specie di animali, subiscono soltanto un moderatissimo aumento.

Hanno trovato bacilli di carbonchio nel feto oltre gli autori citati: Strauss e Chamberland (2), Kutasson, Fels e Marchand, Gardssakowky (3). Quest'ultimo che si è occu-

---

(1) Eppinger, *Die Hadernkrankheit.* Jena, Fischer, 1894.

(2) Strauss e Chamberland, *Arch. de Tocol.* 1883.

(3) Gardssakowsky, *Arch. veterin. Nauk.* 1897. L'autore infettava pecore gravide con carbonchio e cercava poi accuratamente la presenza dei bacilli del carbonchio, nel liquido amniotico e nei diversi organi dei feti (vena ombelicale, feto, milza, midollo osseo, testicolo, sangue cava).

pato con molto interesse di questa questione, viene alla conclusione che i bacilli del carbonchio non possono in generale passare nell'embrione e che questo passaggio alle volte avviene con rari bacilli, quando il decorso della malattia è lungo e specialmente quando si hanno emorragie nella placenta.

A diversi risultati è pervenuto Rostowzew (1). Questi sulla base di ricerche istituite su materiale umano, emette l'opinione, che provata la possibilità del passagio dei bacilli del carbonchio dal sangue della madre in quello del feto può il rivestimento epiteliale sotto l'influenza della infezione, specialmente quando fenomeni necrotici, tanto frequenti ad osservarsi nella placenta, insorgono, perdere la proprietà di una barriera insuperabile, e rendere possibile il passaggio dei bacilli del carbonchio dalla madre al feto.

Fece anche preparati a secco degli organi, che inoculava a conigli; e in nessun caso, afferma l'autore, microscopicamente furono visti bacilli di carbonchio negli organi dei feti e in 432 seminagioni fatte dagli organi di feti di madri carbonchiose, in 3 casi ebbe rare culture di carbonchio, soltanto dal fegato impiegando di questo grandi masse; e tra i conigli infettati con tessuto epatico, in tre ebbe risultato positivo, tutti gli altri rimasero sani: e alla ricerca microscopica della placenta si trovarono bacilli di carbonchio solo negli spazii sanguigni materni, mentre i vasi fetali ne erano privi.

(1) Rostowzew, *Russ. Archiv. f. Pathol.* Bd. 5, 1898. Questi osservò 3 casi assai simili di infezione carbonchiosa generale mortale in seguito a pustola maligna durante la gravidanza (5° 7° e 8° mese). In questi casi egli riscontrò nel fegato e nella milza dei feti, numerosi bacilli, specialmente nel primo, dove erano assai numerosi in confronto di quelli trovati nel fegato della madre e dove eranvi estese alterazioni degenerative nelle cellule epatiche; iperemia e forte infiltrazione parvi-cellulare del connettivo interstiziale, specialmente all'intorno dei batteri; trombi nel lume dei vasi predetti e nelle pareti delle arterie e vena del cordone ombelicale; numerosi bacilli tanto nei vasi quanto alla superficie del cordone ombelicale, non dimostrando la placenta alcuna particolare alterazione; in questa i bacilli erano non soltanto liberi, ma ancora inclusi in leucociti negli spazii sanguigni, nella placenta materna e nei rivestimenti epiteliali dei villi, i di cui nuclei in taluni punti comparivano più pallidamente colorati del normale.

Quanto poi alla scarsezza dei bacilli nel feto in confronto di quelli trovati negli organi della madre e alla loro apparente degenerazione, l'autore crede di potere spiegare questi fatti coll'azione particolare battericida del sangue fetale sui bacilli del carbonchio (Simon) e collo scarso contenuto in esso di ossigeno (Birch-Hirschfeld) e col rapido passaggio nell'embrione dei materiali battericidi elaborati nell'organismo della madre.

Intanto, per quanto i risultati di Rostowzew siano interessanti, si dice che essi hanno bisogno di conferma, considerando i numerosi lavori in contro, poichè l'autore lavorò solo sui cadaveri, di cui come scrive lo stesso autore, la sezione fu praticata 24 ore dalla morte (loco cit. pag. 794).

Mazza (1) il quale ha ugualmente studiato questa questione, inoculando a cavie, conigli e topi il bacillo del carbonchio constatò, che esso passa dalla madre al feto, soltanto nel caso di lesioni della placenta; constatò inoltre che la placenta si altera subito dopo la morte délla madre carbonchiosa, che i feti morti non contengono sempre bacilli carbonchiosi e i viventi mai.

Da quanto ho esposto fin quì, sorge chiaro che i bacilli del carbonchio passano dalla madre al feto. Del resto la questione tra gli osservatori che si sono occupati di questo argomento non è di sapere se i bacilli di carbonchio passino o no dalla madre al feto, poichè da tempo parecchio è risaputo che passano; invece è quest'altra, la quale è tuttavia indecisa e controversa: e cioè se pel passaggio suddetto sia necessaria una alterazione della placenta, specialmente dei villi del corion e proprio dei vasi di essi; e se questa alterazione, oso dire preparatoria, indispensabile al passaggio, può essere causata direttamente od indirettamente dai bacilli del carbonchio, come pel passaggio di altri germi patogeni; in altri termini la questione è là dove l'abbiamo abbordata.

Ciò premesso e senza punto pretendere di dire l'ultima parola, ma soltanto col desiderio di portare il mio modesto

---

(1) Mazza, *La Riforma Medica* 1896.

contributo su di una questione tanto dibattuta, vengo alla esposizione delle mie osservazioni:

Usando il metodo di Gram sia semplice, sia combinato colla soluzione colorante di picrocarmino, esaminai a fresco, con la scrupolosità che meritava il caso: il sangue del cordone ombelicale, della placenta, la sostanza splenica, epatica, renale ottenuta con la infissione di un ago di platino (volta per volta debitamente sterilizzato), nei predetti organi del feto, rinvenuto all'autopsia nell'utero.

Nel sangue placentale, nelle cavie che uccisi dopo 40 ore dalla infezione, ed in quelle che lasciai morire, riscontrai sempre bacilli di carbonchio, naturalmente molto più numerosi, numerosissimi nel secondo caso.

Nel sangue del cordone ombelicale, nella spremitura dal cordone (per ottenere un poco di liquido sieroso contenuto nel connettivo lasso perivascolare dello stesso) nel materiale della milza del feto, con certa rarità e mai numerosi ed in tutti gli organi, riscontrai bacilli del carbonchio; così nella cavia dalla quale presi le figure I della Tav. V, ne vidi pochi nella raschiatura della milza del feto; invece non ne riscontrai nel fegato, cosa che certamente mi sorprese, laonde pensai di fare con esso culture in brodo, gelatina, agar ecc., ma anche queste mi diedero risultato negativo.

Noto però che il detto fegato non presentava ancora la sua struttura classica. Indipendentemente di ciò e proprio per studiare la distribuzione dei bacilli di carbonchio nei principali organi fetali, fissai in sublimato corrosivo al 7 1/2 °/₀ e poi trattai nei modi sopradetti, pezzettini di milza, di fegato e di reni di feti di cavie morte di carbonchio. In questi come sopra, raramente notai la presenza di bacilli del carbonchio e dove ve li trovai furono sempre scarsi, granulosi, spesso assai corti, presentanti la forma di cocchi allungati.

Noto che nei pochi casi positivi, nelle sezioni della placenta trovai comunicazioni degli spazii intervillosi coi vasi dei villi e conseguentemente presenza nella placenta fetale di bacilli di carbonchio.

Ciò posto, fra tante espongo soltanto poche esperienze fatte sulle cavie e sui conigli, le quali, a mio modo di vedere,

non lasciano alcun dubbio relativamente al passaggio del carbonchio dalla madre al feto.

Esperienze sulle cavie. — Il 26 luglio 1905, alle ore 16, con terra sterilizzata, perfettamente asciutta, inquinata di spore di carbonchio. che mi era servita per le ricerche sulla durata in vita delle stesse spore carbonchiose, feci innesto a saccoccia in due cavie gravide, che segnai coi numeri I e II. Esse morirono il giorno 29 luglio alle ore 10.

All'autopsia, eseguita tre ore dopo la morte constatai in tutti e due i cadaveri i sintomi anatomici del carbonchio, che fu confermato dall'esame batterioscopico della milza, del fegato e del sangue del cuore.

Inoltre, nell'utero di quella di N I (corno destro) trovai due feti della lunghezza di tre centimetri; in quello della cavia II, due feti, uno per corno, della lunghezza di cm. otto e mezzo, rivestiti di finissima peluria.

Col liquido amniotico di uno dei feti della cavia I, attingendolo con ago di platino debitamente sterilizzato, oppure facendolo scolare sul porta-oggetti, dietro puntura dell'amnios, (eseguita dopo lavature e prosciugamento per mezzo di cotone idrofilo della superficie esterna dello stesso), feci 4 preparati; altri quattro ne feci del fegato e li colorai tutti col metodo di Gram; contemporaneamente, collo stesso liquido amniotico e collo stesso fegato, si comprende, feci degli innesti in quattro tubi di brodo e quattro di gelatina.

Dei quattro preparati batterioscopici fatti col liquido amniotico, in tre riscontrai bacilli di carbonchio, in uno niente; in quelli fatti col fegato il risultato fu negativo.

Degli innesti in gelatina, fatti con il liquido amniotico, tre diedero risultato positivo; uno negativo; di quelli in brodo due diedero risultato positivo, due negativo.

Gli innesti in gelatina ed in brodo, fatti con il fegato, diedero tutti risultato negativo.

Cavia II. — Feci quattro preparati batterioscopici della spremitura della superficie di taglio del cordone ombelicale, della milza, del fegato e del sangue del cuore di tutti e due i feti; più degli innesti in gelatina ed in brodo e i risultati furono i seguenti:

a) I preparati fatti colla spremitura del cordone ombelicale, diedero tutti risultato positivo. Noto però che i bacilli furono in tutti molto scarsi, frequentemente granulosi, corti, più corti di quelli della milza della madre, formati ordinariamente da 2, 3 segmenti; raramente di 4 o 5; eccezionalmente di 6.

b) I preparati fatti col sangue del cuore dei due feti, diedero ugualmente tutti risultato positivo. Senonchè debbo notare che, in questi, il numero dei bacilli di carbonchio fu assai più scarso, direi sparuto in confronto dei primi; forse per l'azione battericida del sangue del feto.

c) I preparati della milza diedero tutti risultato positivo. Però il numero di bacilli non fu scarso come nel sangue del cuore, ma fu scarso assai.

d) I preparati del fegato diedero tutti risultato negativo.

Culture in gelatina od in brodo del sangue:

a) Del sangue. — Degli innesti in gelatina, tre diedero risultato negativo; uno positivo — di quelli in brodo, due diedero risultato positivo, due negativo.

b) Della milza. — Degli innesti in gelatina, due diedero risultato positivo; due negativo; diedero lo stesso risultato quelli in brodo.

c) Del fegato. — Diedero tutti risultato negativo.

Della spremitura della superficie di taglio del cordone ombelicale non feci innesti di cultura.

Cavia III. — Il 4 ottobre 1905, alle ore 16, con terra come sopra, infettai una cavia gravida. Il giorno 7, dopo 70 ore circa la trovai morta.

All'autopsia, che dimostrò indubitatamente di essere morta di carbonchio, come fu anche dimostrato dall'esame batterioscopico dei preparati della milza e del fegato, vi trovai tre feti quasi a termine, uno nel corno uterino sinistro, due nel destro; che distinsi con i numeri 1°, 2°, 3°.

a) Dal feto 1° feci preparati batterioscopici, colorandoli al solito, dalla spremitura del cordone ombelicale, dalla milza e dal sangue del cuore con risultato positivo; dal fegato con risultato negativo. Gli stessi risultati diedero le culture in brodo ed in gelatina.

b) Dal 2° feto, feci preparati batterioscopici del liquido

amniotico e del fegato con risultato positivo; del cuore e della milza con risultato negativo.

I risultati della cultura in brodo ed in gelatina, furono rispettivamente uguali.

c) Dal 3° feto, feci preparati batterioscopici e culture in brodo e gelatina, dal sangue del cuore, dalla milza e dal fegato, ma per un accidente andarono tutti a malora.

Non feci preparati e culture dal liquido amniotico del feto 1° e 3° perchè non potei raccogliere allo stato puro il liquido amniotico.

Esperienze sui conigli. — Uguali risultati ebbi, studiando la questione nei conigli, sia per rapporto alle alterazioni della placenta, sia per rapporto al passaggio dei bacilli di carbonchio dalla madre al feto; soltanto noto, che nella placenta di coniglie morte di carbonchio, in pari condizioni, i bacilli non furono mai così numerosi come in quella delle cavie.

E quanto al passaggio, di diversi casi positivi, ne riferisco qui due della maggiore importanza ed evidenza.

1° Il giorno 5 agosto 1905, alle ore 15, inoculai una coniglia a gravidanza inoltrata, con terra perfettamente asciutta, inquinata con spore di carbonchio. Essa pesò kg. 1.800.

Il giorno 7 agosto, alle ore 23 circa, partorì, dando alla luce cinque feti vivi: e il giorno 8 agosto alle ore 14 morì. All'autopsia vi riscontrai tutti i sintomi anatomici dell'infezione carbonchiosa, che fu confermata dall'esame batterioscopico della milza, del sangue del cuore e del fegato.

Dei cinque feti, nati tutti vivi, due morirono dopo 24 ore dalla nascita con due ore di differenza l'uno dall'altro: due dopo 34 ore; uno dopo 36 ore. Fatto, appena morti, di tutti i feti, che per chiarezza distinsi coi numeri 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, l'esame batterioscopico della milza, del fegato e del sangue del cuore ebbi i seguenti risultati:

Fegato. — Nell'esame del fegato del primo trovai forme dubbie, rare di bacilli di carbonchio; molti cocci ovoidali, lanceolati, spesso appaiati, come diplococci, aventi le parvenze di forme evolutive di bacilli di carbonchio.

In quello del secondo, un numero discreto di bacilli di carbonchio e cocci come sopra.

In quello del terzo, del quarto e del quinto nessun bacillo di carbonchio.

Sangue del cuore. — In quello del primo feto e del secondo scarsi bacilli di carbonchio, taluni dei quali assai corti e granulosi: numerosi cocchi come sopra.

In quello del terzo, del quarto e del quinto nessun bacillo di carbonchio.

Milza. — Nella milza del primo feto e del secondo, trovai rari bacilli di carbonchio identici a quelli constatati e riscontrati nella milza della madre: cocchi e diplococchi, meglio forme evolutive di bacilli di carbonchio come sopra.

Nella milza del 3°, 4°, 5° feto nessun bacillo di carbonchio.

Dei suddetti materiali (sangue del cuore, fegato e milza) feci culture in brodo e in gelatina. Gli innesti del fegato del 1° e 2° feto diedero risultato positivo; quelle del 3°, del 4° e del 5° risultato negativo.

Le culture del sangue del cuore del 1° e del 2° feto diedero risultato positivo: quelle del 3°, 4° e 5° negativo.

La cultura della milza del 1° e 2° feto diedero risultato positivo: quelle del 3°, 4° e 5° negativo.

2° Il giorno 18 agosto 1905, alle ore 17, colla stessa terra di sopra, feci un innesto a saccoccia in un'altra coniglia gravida, la quale pesò kg. 1.700. Essa morì il 22 detto mese, alle ore 10.

All'autopsia, eseguita due ore dopo la morte, constatai tutti i sintomi anatomici del carbonchio, che fu confermato dall'esame batterioscopico e nell'utero rinvenni sei feti, tre per corno uterino. Appena aperto l'utero, dal liquido amniotico, dalla milza, dal fegato e dal sangue del cuore di ciascuno di questi feti, che per chiarezza distinsi ugualmente come sopra coi numeri di 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6° feci preparati batterioscopici, che colorai con i metodi di sopra indicati e contemporaneamente, meno del liquido amniotico, feci delle culture in brodo e in gelatina. I risultati furono i seguenti:

a) *Esame batterioscopico.* — Nel liquido amniotico del 1°, del 3°, del 5° e del 6° feto non riscontrai bacilli di carbonchio, in quello del 2° e 4° feto trovai scarsi bacilli di carbonchio.

b) L'esame della milza del 1°, del 3°, del 5° e 6° feto diede risultato negativo; quello del 2° e 4° feto, positivo.

c) *Esame del fegato.* — Quello del 1°, del 2°, del 3°, del 5° e del 6° diede risultato negativo; quello del 4° feto positivo.

d) Quello del sangue del cuore del 1° e 2°; del cuore, della vena ombelicale del 3°; del cuore del 5° e 6° diedero risultato negativo; quello del 4° risultato positivo.

Esame delle culture. — L'esame delle culture del fegato del 1°, del 2°, del 3°, del 5° e del 6° feto negativo; del 4° positivo.

Con la cultura in brodo di questo, il 31 agosto 1905, alle ore 16, inoculai una cavia gravida, iniettandovi sotto la cute 4 cmc. di cultura. Il 1° settembre 1905, alle ore 14, essa partorì, dando alla luce un feto morto e restando essa in discreto stato di salute.

Intanto il giorno 2 aggrava sensibilmente, entra in periodo agonico; sta distesa sul pavimento della stalla sopra il lato sinistro. Appena si tocca, facendole strisciare sulla pelle un corpo qualunque, anche leggermente, peggio se si punge, manda grida di dolore, contraendo convulsivamente la parte toccata o punta (vi è iperestesia) e alle ore 24 dello stesso giorno, cioè dopo ore 55,30 muore.

All'autopsia, eseguita il giorno appresso (3 settembre), otto ore dopo la morte constatai tutti i sintomi del carbonchio, che fu confermato dall'esame batterioscopico del fegato e della milza.

Del feto feci preparati batterioscopici della milza, del fegato e del sangue del cuore. Feci pure con i detti materiali, culture in brodo ed in gelatina, ma tutti diedero risultato negativo.

Confermando quindi con gli autori che mi hanno precesso, il passaggio dei bacilli di carbonchio dalla madre al feto, quanto alle modalità di questo, dalle mie osservazioni risulta evidentemente, che esso non ha luogo nelle alterazioni placentari in genere (Mazza ed altri) ma soltanto nelle alterazioni facienti comunicare gli spazii intervillosi coi vasi dei villi. Ed è per questo che talvolta nella placenta furono con-

statate emorragie (1); punti e chiazze necrobiotiche ed altro ancora, senza passaggio di bacilli nel feto; naturalmente nei detti casi, non potendo mettere in dubbio per l'autorità degli osservatori, le emorragie, come la necrobiosi delle cellule di rivestimento dei villi, non vi dovettero essere comunicazioni tra gli spazii intervillosi ed i vasi dei villi e in generale tra i vasi placentari materni e quelli del corion fetale; poichè se queste vi fossero state, i bacilli di carbonchio sarebbero passati indubbiamente nel feto. Infatti nei casi nei quali io constatai la presenza di bacilli di carbonchio nel feto questa comunicazione vi era.

Talvolta nel liquido amniotico, come potei constatarlo fin dal 1892 (2) si riscontrano bacilli di carbonchio, senza poi trovarne nel feto. Ciò non inferma punto quanto ho affermato di sopra, cioè che il passaggio avviene nei casi di comunicazione degli spazii villosi con i vasi del villo, essendo già riconosciuto che il liquido amniotico deriva tanto dai vasi della decidua quanto da quelli del feto (Bumm, Trattato completo di Ostetricia. Traduzione italiana sulla 2ª edizione tedesca del prof. Cesare Merletti, pag. 71).

Il detto passaggio avviene nelle ultime 10-12 ore della vita dell'animale infetto di carbonchio ed è agevolato, come fu notato da Strauss, da Chamberland e da Perroncito dal sopraccaricamento di globuli rossi nei vasi placentari materni e spazii intervillosi, accompagnato a dilatazione enorme degli uni e degli altri; in altri termini è agevolato dalla aumentata pressione endovascolare nei vasi placentari materni e spazii intervillosi e forse anche da indebolimento, da un leggero grado di vacuità, d'ischemia dei vasi coriali; io però posso ammettere a priori quest'ultima condizione, ma non posso affermarla, poichè mai mi capitò di constatarla, e vidi sempre, come l'ho notato di sopra, dilatazione degli spazii intervillosi e dei vasi dei villi, fino al punto di essere divisi

---

(1) Lubarsch, loco citato. Latis, loco cit. Simon, loco cit. Birch-Hirschfeld, loco citato.

(2) Allora mi occupai soltanto della resistenza vitale delle spore di carbonchio, senza curarmi di altro.

gli uni dagli altri da sottili filamenti omogenei presentanti interrottamente nuclei cellulari (v. di sopra) e qua e là rotture o semplici smagliature a traverso delle quali ultime (poichè nel primo caso vi è comunicazione diretta) passavano i globuli sanguigni.

Dedussi questo fatto, come l'ho già detto di sopra, dalla circostanza, che talvolta notai nello spessore dei filamenti suddetti (travi), impegnati globuli rossi i quali in parte sporgevano in una, in parte in un'altra delle maglie della rete vascolare cavernoso-angiomatosa in cui erasi trasformata la placenta fetale (1): lo agevola ugualmente la quantità dei bacilli di carbonchio contenuti nei vasi placentali materni e negli spazi intervillosi; e secondo Latis, l'aumento nei punti suddetti, così abbondantemente, che ad essi non rimanga alcuno spazio. Però, più che attraverso dei setti della detta rete, il passaggio avviene per rottura dei setti stessi e comunicazione diretta degli spazii o maglie tra di loro, causata dall'azione bacillare; ho detto causata dai bacilli del carbonchio, poichè nella placenta, come nell'utero, i bacilli di carbonchio, causano delle arteriti, delle flebiti, le quali finiscono colla rottura delle parti rispettive, donde le emorragie tanto frequenti nella infezione carbonchiosa.

A questo risultato contribuiscono i prodotti di ricambio degli stessi bacilli di carbonchio. Infatti nelle pareti di tratti di vasi, che non contenevano affatto bacilli carbonchiosi, notai alterazioni strutturali addirittura identiche a quelle dove vi erano bacilli di carbonchio. D'altra parte, è risaputo per numerose esperienze fatte da altri osservatori, che, iniettando negli animali culture di carbonchio private per mezzo della filtrazione dai bacilli, si producono alterazioni analoghe a quelle che si ottengono colle colture virulente o non filtrate, non sterilizzate.

Riepilogando ora quanto ho esposto di sopra, credo potere venire alle seguenti conclusioni:

a) Nelle cavie, coniglie pregne, morte di carbonchio,

---

(1) Constatai ciò nei casi in cui due maglie limitrofe erano in parte vuote di sangue oppure contenevano pochi globuli rossi.

ovvero uccise dopo 40 ore dalla infezione (1) nella placenta notansi numerosi o numerosissimi bacilli di carbonchio (secondo che l'animale fu ucciso o lasciato morire) nei vasi della serotina e negli spazii intervillosi; scarsi e non sempre nei vasi dei villi (2).

b) Iperemia forte con stravasi sanguigni o focolai emorragici per lo più circoscritti alla serotina, non sempre comunicanti con i vasi dei villi.

c) Necrobiosi delle cellule epiteliali della caduca e del rivestimento dei villi del corion.

d) Arteriti e flebiti necrobiotiche, ulcerative con assottigliamento sensibile delle rispettive pareti e sovente terminanti con rottura delle pareti, causate sia dai bacilli di carbonchio sia dai prodotti di ricambio di essi.

e) Passaggio dei bacilli di carbonchio dalla madre al feto soltanto nel caso di comunicazioni accidentali, morbose tra i vasi della placenta materna e quelli della placenta fetale.

---

(1) Ricordo che le mie esperienze non furono fatte con iniezioni di culture di carbonchio, ma con terre seminate di spore di carbonchio per studiarne la resistenza vitale.

(2) In pari condizioni, nelle placente delle coniglie, i bacilli di carbonchio furono sempre meno numerosi che in quelle di cavie.

BIBLIOGRAFIA

Davaine, Recherches relatives à l'action de la chaleur sur le virus charbonneux. *Acad. des. Sc.*, 29 sett. 1873. Recherches relatives à l'action des substances antiseptiques sur le virus charbonneux. *Accad. des. Sc.*, B. 1873.

Pasteur, Chamberland et Roux, Sur la longue durée des germes charbonneux e leur conservation dans les terres cultivées. *Acad. de médec.*, février 1881.

Schrakamp, *Arch. f. Hygiene* II, 1884, 3.

Perroncito, R. Accad. di Medicina di Torino, Seduta 2 luglio 1897.

S. Sirena e G. Alessi, Influenza del disseccamento su taluni microorganismi patogeni. Vol. 1° della 3ª serie degli Atti della R. Accad. di Palermo, 1891.

Kronig e Paul, *Zeitschr. f. Hygiene*, Bd. 25, 1897.

Hochstetter, *Arb. a. d. Kais. Gesundh. A.*, Bd. II, 1887.

Buttersack, *Arb. a. d. K. Ges.* A. Bd. VIII, 1893.

Geppert, Raf, Baumgarten.

Zirolia, Sul grado di resistenza delle spore del bacillo carbonchioso all'azione del vapore. *Rivista d'Igiene e sanità pubblica* 1902.

Frankland, *Centralbl. f. Bakt.* 1894.

Esmarch, *Zeitschr. f. Hygiene* Bd., V.

Otsuki, *Hygienische Rundschau*, N. 4, 1900.

Geppert, Raf, Baumgarten, 1890.

Baumgarten, *Lehrbuch d. pathol. Mikologie*, 1898.

Stephanidis, *Arch. f. Hygiene, B.* 1900.

Di Mattei, *Annali d'Igiene sperimentale*, 1894.

S. Sirena e G. Alessi, Azione della creolina di Pearson sui bacilli del carbonchio e del mal rosso dei suini. *R. Acc. di Scienze, lettere e belle arti*, X, anno 1887-88.

S. Sirena, Resistenza del bacillo del carbonchio nell'acqua, nel terreno e alla putrefazione. *Atti del IV Congresso della Federazione della Società d'Igiene*, maggio 1892.

S. Sirena e G. Scagliosi, Durata in vita del bacillo del carbonchio nel terreno, nell'acqua potabile, in quella di mare, nel materiale di fogna. *Atti dell'XI Congresso internazionale di Medicina* tenuto in Roma nel maggio 1894.

Esmarch, Die Milzbrandsporen als Festobject bei Prüfung von Desinficientien. *Zeitschr. f. Hygiene*, Vol. V, 1889.

Reux, De l'action de la lumière et de l'air sur les spores du charbon. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.
Strauss e Chamberland, *Arch. de Tocol.* 1883.
Perroncito, Loco citato.
Marchand, *Virchow's Arch.*, 109, S. 86.
Paltauf, *Wiener klin. Wochenschr.*, 1888, N. 18-26.
Birch-Hirschfeld, Tagebl. d. 6. Vers. deutsch. Naturforscher 1888.
Max Wolff, *Virchow's Archiv*, Bd. 112, S. 136.
Malvoy, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1888.
Simon, *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.*, Bd. XVI.
Latis, *Riforma medica*, 1887. e *Ziegler's Beiträge*, Bd. X.
Lubarsch, *Virchow's Arch.*, Bd. 124, pag. 7, 49.
Wolff e Rosenblath, *Virchow's Arch.*, Bd. 115, pag. 371.
Eppinger, Die Hadernkrankheit. Jena, Fischer, 1894.
Kutassow. Fels e Marchand.
Gordsilkowsky, *Arch. veterin. Nauk*, 1897.

Spiegazione delle figure

TAVOLA N. V.

Fig. 1. — Segmento di utero di cavia morta di carbonchio, tagliato trasversalmente o perpendicolarmente al suo asse. (Colorazione col metodo di Gram combinato colla colorazione di una soluzione di picrocarminio). Ingrand. 350. Oc. 4 comp. Ob. 6 Koristka. 1) Epitelio di rivestimento; 2) Corion; 3) Muscolare, strato interno, poichè lo strato esterno non è stato disegnato; 4) Glandule; 5 e 6) Bacilli di carbonchio; 7) Vaso arterioso; 8) Vasi venosi; tra essi ve ne sono arteriosi i quali non spiccano per la incertezza dei contorni; 9-10) Tessuto cellulare interglandulare con infiltrazione cellulare.

Fig. 2. — Vasi della tonaca muscolare uterina (passo suddetto) tagliati in traverso (Colorazione come nella fig. 1). Ingrand. 350. Oc. 4. comp. Ob. 6 Koristka. 1-2) Vasi tagliati in trasverso presentanti dei bacilli di carbonchio; 3-4) Bacilli nello spessore

delle pareti vasali con rottura delle stesse; 5) Proliferazione perivasale.

Fig. 3. - Grossa vena della tunica muscolare uterina di cavia morta di carbonchio. (Colorazione come nella fig. 1). Ingr. 350. Oc. 4 comp. Ob. 6 Koristka. 1) Assottigliamento e distruzione dell'intima con infiltrazione cellulare e di bacilli carbonchiosi; 2) Vaso arterioso tagliato in traverso, pieno di bacilli di carbonchio; 3) Ramuscolo arterioso; 4) Iperplasia diffusa della tunica muscolare, con ammassi di cellule rotonde specialmente accentuate attorno ai vasi.

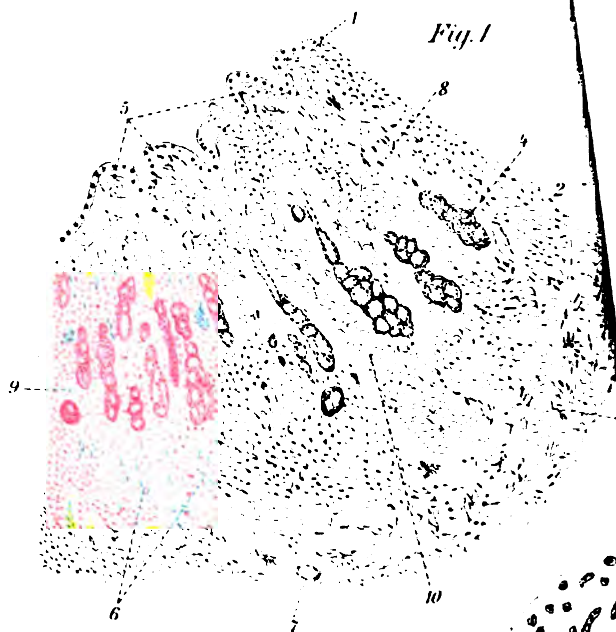
Fig. 4. — Rivestimento epiteliale della mucosa uterina di cavia morta di carbonchio (Colorazione coll'ematossilina e l'eosina. Ingr. 600. Oc. 4. comp. Ob. $^1/_{15}$ imm. om. Koristka. 1-2). Rivestimento epiteliale iperplastico con penetrazione delle cellule nel corion; 3) Infossamento mucoso in necrobiosi, dove si vedono cellule senza nucleo, oppure con nucleo appena visibile; 4, 4) Cellule in mitosi; 5) Cellule con nucleo atrofico; 6) Cellule del rivestimento nelle quali il citoplasma attorno al nucleo è rarefatto.

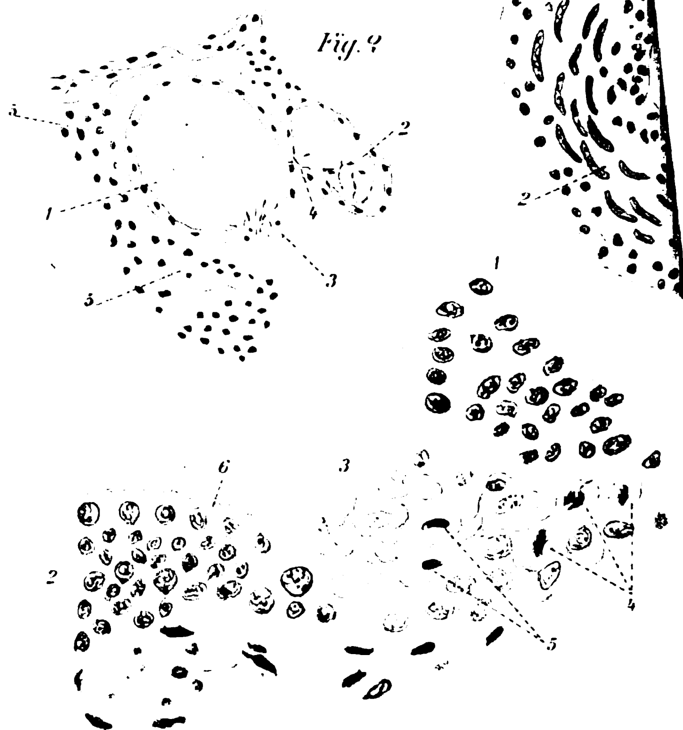
Fig. 5. — Arteria della tonaca muscolare dell'utero di una cavia morta di carbonchio, tagliata in trasverso. (Colorazione ematossilina ed eosina). Ingr. 435. Oc. 4 comp. Ob. DD. Zeiss. 1) Intima; 2) Tonaca muscolare; 3) Avventizia con infiltrazione parvicellulare.

Fig. 6. — Sezione di placenta di cavia morta di carbonchio. (Colorazione come nella fig. 1). Ingr. 350. Oc. 4 comp. Ob. 6 Koristka. 1) Placenta materna, decidua serotina ecc.; 2) Placenta fetale; 3) Bacilli di carbonchio negli spazii intervillosi; 4-4-4) Vasi della placenta materna, dilatati, carichi di bacilli di carbonchio; 5-6-7) Spazii intervillosi dilatati con pochi bacilli carbonchiosi e punti dove non se ne vedono affatto; 8-8) bacilli di carbonchio nella serotina provenienti dall'interno dei vasi della stessa.

Fig. 7. — Placenta materna di cavia. (Colorazione ematossilina ed eosina). Ingr. 1515. Oc. 4 comp. Ob. $^1/_{18}$ imm. om. Zeiss. 1-1-1) Cellule deciduali mancanti di nucleo, presentanti una incerta rete a sottilissimi filamenti; 2) Cellula mancante del nucleo, presentante un vacuolo al posto di questo con reticolo molto più chiaro e visibile che nelle cellule suddette; 3) Cellule con nucleo in via di distruzione e reticolo in una di esse assai chiaro, nell'altra quasi scomparso con cornificazione del citoplasma; 4) Cellule corneificate con bordi confusi e mancanti di nucleo; 5) Vaso tagliato in trasverso; 6) Grosso nucleo cellulare sulla parete vasale.

Fig. 8. — Placenta di feto a termine di cavia morta di carbonchio.


Fig. 1
1
2
4
5
6
7
8
9
10


Fig. 2
1
2
3
4
5
6

(Colorazione ematossilina ed eosina). Ingr. 950. Oc. 4 comp. Ob. 1/12 imm. omog. Zeiss. 1) Vaso del villo; 2) Spazio intervilloso zeppo di globuli sanguigni costituenti una rete vascolare per cui non è più riconoscibile l'uno dall'altro; 3-3) Punti di rottura e di comunicazione degli spazii intervillosi con i vasi villosi; 4-4) Leucociti; 5) Membrana propria dei villi; 6-6) Cellule ectodermiche.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Pisa
diretto dal Prof. A. Cesaris-Demel

Dottor F. SOPRANA

ADENO-CISTOMA PAPILLIFERO DEL PANCREAS

Tavola VI

Credo opportuno descrivere un tumore del pancreas che ebbi occasione di studiare durante lo scorso anno scolastico, e per la sua forma eccezionale e perchè lo studio dello stesso mi diede opportunità di fare qualche osservazione sulla importanza delle isole di Langerhans nella formazione dei tumori epiteliali del pancreas.

Si tratta di un adeno-cistoma papillifero che, a somiglianza degli analoghi tumori dell'ovaio, aveva dato metastasi per seminio nella sierosa peritoneale, metastasi riproducenti perfettamente il tipo del tumore primitivo.

Riassunto dell'autopsia — D. Francesco. — Nulla al capo: molto liquido citrino nel peritoneo: epiploon retratto, ispessito da una intensa infiltrazione nodulare neoplastica: nodi multipli disseminati d'aspetto neoplastico nel peritoneo parietale e viscerale: volta del diaframma spinta notevolmente in alto: cuore piccolo, con diffusione emoglobinica all'intima dell'aorta e all'endocardio: valvole integre: polmoni liberi da aderenze ed aereati: piccoli noduli per la massima parte sotto-pleurici alla base del polmone destro: tutto il pancreas ad eccezione di una piccola parte della coda, che è risparmiata, è trasformato in una massa di aspetto neoplastico: la testa ingrossata ed infiltrata comprime la regione pilorica dello stomaco: le pareti dello stomaco però non presentano alcuna diffusione neoplastica: abbondante invece è questa tra le due lamine del me-

senterio, al legamento sospensore del fegato, al diaframma, alle ghiandole prevertebrali, alla faccia posteriore dello sterno ed ai polmoni: milza, fegato e reni non presentano nulla degno di nota.

Esame del tumore. Pezzi di differenti parti del tumore, noduli peritoneali, ghiandole linfatiche infiltrate, noduli metastatici polmonari furono fissati nei liquidi di Foà e di Hermann, e, dopo accurato lavaggio e passaggio nella serie degli alcool, rischiarati in xilolo e montati in paraffina. Le sezioni furono colorate col carminio, coll'ematossilina ed eosina, con ematossilina ed orange, col Van Gieson, e col Foà (ematossilina e saffranina) per mettere in evidenza le inclusioni cellulari.

Esame microscopico. Il tumore si trova costituito da abbondante tessuto connettivo delimitante numerose cavità cistiche di varia grandezza, rivestite da epitelio. Il connettivo sclerotico, scarso di nuclei allungati, con discreta quantità di vasi sanguigni, presenta qua e là dei focolai di infiltrazione linfoide, qualche piccolo focolaio emorragico, o tracce di pigmento ematico. Di rado è interrotto da isole di tessuto a grandi maglie rotondeggianti o poliedriche, proprie del tessuto adiposo, e che rappresentano certamente la solita trasformazione del tessuto ghiandolare del pancreas. All'intorno delle cisti il connettivo è sede di infiltrazione neoplastica più o meno abbondante, costituita da cordoni od alveoli di cellule epiteliali grandi, un po' allungate, a protoplasma abbondante, a nucleo vescicolare.

L'ampiezza delle cisti varia notevolmente, da cisti aventi proporzioni di poco superiori a quelle di un acino normale di pancreas, a cisti aventi un diametro di qualche millimetro. L'epitelio che le riveste è cilindrico o cubico, ordinariamente semplice, di rado stratificato. Le cisti più piccole presentano la superficie interna liscia, ma man mano che si passa da queste a quelle di ampiezza maggiore, compaiono sulla parete interna vegetazioni papillari più o meno sviluppate, semplici o ramificate (V. fig. 1ª della tavola, *A*), che talora assumono uno sviluppo tale da occupare gran parte della cavità cistica. Talora questa viene divisa in un numero più o meno grande

di cavità secondarie per l'incontrarsi tra loro delle papille o delle loro diramazioni, o per l'impiantarsi delle stesse sulla parete opposta.

Per contrapposto a queste cisti fornite di papille si incontrano in numero discreto anche cisti affatto sprovviste delle stesse, a superficie interna liscia. Queste differiscono dalle precedenti anche per il rivestimento epiteliale, formato da elementi molto alti col nucleo eccentrico, più vicino alla parete che alla superficie libera, e colla metà del protoplasma riguardante la cavità spesso in degenerazione mucosa. La proliferazione di questi elementi è molto intensa, per cui la cavità è talora zaffata da lunghe serie e convoluti di tali elementi più o meno bene conservati. Queste cisti non sono sparse indifferentemente per la sezione, ma hanno tendenza a raggrupparsi. Per questo fatto, per la mancanza assoluta di formazioni papillari endocistiche, e per le differenti qualità dell'epitelio, a me parrebbe giustificato l'ammettere per queste formazioni una origine differente da quella delle precedenti, e più precisamente, riproducendo l'epitelio delle stesse la forma dell'epitelio cilindrico di rivestimento delle vie escretrici, da queste sarei indotto ad ammettere l'origine delle stesse, tanto più che, come vedremo più innanzi, nei punti di passaggio dal tumore al tessuto sano si trovano questi canalicoli in attiva proliferazione adenomatosa.

Scorrendo i preparati si trovano inoltre formazioni epiteliali che affatto differiscono dalle precedenti e che sono sempre legate alla presenza di isole di Langerhans. Accanto ad una di tali figure rigonfie, ma ancora bene riconoscibile e per la sua struttura e per la qualità dei suoi elementi, si vedono formazioni limitate perfettamente dal tessuto circostante, aventi superficie maggiore di un'isola di Langerhans normale, formate dall'intrecciarsi di fine e delicato tessuto connettivo, provvisto di numerosi nuclei allungati, delimitante spazi alveolari zaffati da elementi epiteliali poligonali, o rotondeggianti, a protoplasma molto scarso, male colorabile coll'eosina, a nucleo bene tingibile, elementi notevolmente differenti da quelli costituenti le altre formazioni, e molto simili a quelli delle isole di Langerhans normali.

Talora queste formazioni si presentano con altra disposizione.

Concentricamente ad un'isola di Langerhans, rigonfia per proliferazione dei suoi elementi, si forma una cospicua infiltrazione alveolare di elementi epiteliali riproducenti perfettamente il tipo degli elementi di queste figure.

È bene notare che questa varietà di tessuto neoplastico, benchè talora compreso nel rimanente tumore, è sempre dallo stesso nettamente distinguibile anche nei suoi confini, non esistendo alcuna gradazione nel passaggio da una varietà di elementi all'altra.

Questi fatti mi sembrano troppo chiari, perchè si possa mettere menomamente in dubbio la provenienza di tali formazioni da proliferazione degli elementi delle isole di Langerhans.

In molte delle sezioni dei diversi punti della neoplasia si potevano vedere inoltre, più o meno numerose, delle figure rotondeggianti che nulla avevano di comune con quanto è stato fin qui descritto. Erano costituite (V. fig. 1ª della tav. B, C) da un numero più o meno grande di cisti rivestite da epitelio cubico, disposte concentricamente in uno o due strati attorno ad un tratto di tessuto più o meno ricco di nuclei, che occupava tutto lo spazio lasciato libero dalle cisti e tra le quali si insinuava con prolungamenti, assumendo una forma stellata od aracniforme. Lo sviluppo eccentrico delle cavità cistiche determinava una certa compressione del tessuto centrale che finiva coll'adattare la sua alla forma dello spazio lasciato libero dalle cisti.

Quando cadevano sotto il taglio in direzione obliqua, queste figure assumevano una forma allungata ed il tessuto centrale si presentava come un cordone a margini regolari, seminato di nuclei allungati a bastoncino.

Il numero di queste formazioni era così notevole ed il loro aspetto così strano che, mancando del materiale opportunamente fissato per le colorazioni specifiche, solo con una certa difficoltà arrivai a persuadermi che esse altro non rappresentassero che infiltrazione neoplastica delle guaine linfatiche perinervose: tanto più che in certi punti il tessuto nervoso, probabilmente per la compressione, avea subito processi re-

gressivi così gravi da presentarsi all'esame come un cordone di tessuto fibroso.

La possibilità che gli spazi linfatici dei nervi, che come è noto sono affatto indipendenti dal circolo linfatico comune, servano di via di diffusione ai tumori epiteliali, fu chiaramente dimostrato dal Colomiatti (1), dapprima per il simpatico nei carcinomi dell'utero, poi per i nervi cerebro-spinali nei carcinomi di altri organi. Affatto recentemente l'Ernst (2) ritorna sull'argomento con una pregevole monografia. È strano però che l'Autore nello spoglio della letteratura non abbia incontrato i classici lavori del Colomiatti.

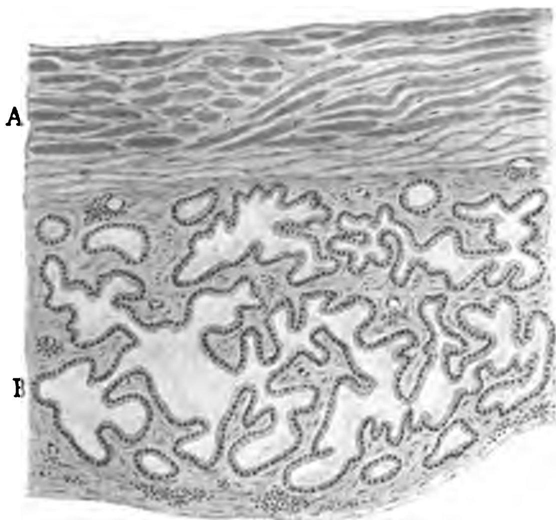
I carcinomi del pancreas, come potei convincermene dalla osservazione di parecchi di questi tumori, hanno notevole tendenza a diffondersi lungo gli spazi linfatici dei nervi; nel mio caso però il fatto assumeva una fisionomia speciale per la natura cistica del tumore, che si riproduceva perfettamente, talora con carattere papillare, anche in queste ripetizioni.

Procedendo coll'esame verso il tessuto ghiandolare normale si vede man mano andare diminuendo lo sviluppo del tessuto connettivo, fino ad essere rappresentato come normalmente, da grosse travate, che, incrociandosi in vario senso, delimitano i lobuli pancreatici. Di pari passo col diminuire del tessuto interstiziale vanno aumentando di numero le cavità cistiche, che sono sempre meno ampie e più scarse di formazioni papillari. Così si arriva a lobuli nei quali le formazioni neoplastiche sono rappresentate da produzioni epiteliali di dimensioni appena maggiori di un acino normale, con una piccola cavità nel centro dovuta a necrosi di qualche elemento epiteliale.

In questi punti è facile derivare queste produzioni dagli acini: perchè in questi lobuli si possono vedere acini normali, acini aumentati di volume con numerosi elementi in cariocinesi ed acini che oltre a questa proliferazione degli elementi epiteliali presentano nel centro una piccola cavità, nella quale è possibile di riconoscere sempre la presenza di detriti di elementi necrotizzati.

È degno di nota il fatto della tendenza alla necrosi degli elementi centrali degli acini, che ha luogo per un bel tratto

di parenchima anche in acini che null'altro presentano di anormale. La causa di questo fatto forse si deve riconoscere nella autodigestione, dovuta probabilmente a stasi del succo pancreatico, per compressione di un dotto escretore da parte di un nodo neoplastico.



Nodulo metastatico sulla superficie inferiore del diaframma: *A)* diaframma; *B)* nodulo neoplastico.

Nei confini tra il parenchima ed il tumore sono in proliferazione anche gli epiteli dei dotti escretori. Si vedono dotti di discrete dimensioni completamente zaffati da ammassi di striscie e convoluti di cellule epiteliali alte, delle quali molte in degenerazione mucosa. Le pareti di questi canali ed il tessuto circostante sono sede di infiltrazione di tubuli epiteliali formati da tali cellule alte. È da queste produzioni che, come dissi più sopra, io ritengo abbiano origine le surricordate cavità cistiche rivestite da epitelio cilindrico ed affatto sprovviste di papille.

Le isole di Langerhans nel tratto della ghiandola limitrofa al tumore non presentano che aumento di volume, dovuto a proliferazione degli elementi epiteliali. In una sezione potei

osservare dentro un' isola un tubulo formato da poche cellule epiteliali. La forma di queste e le loro dimensioni, mi fecero però ritenere che questa formazione non fosse che una metastasi della produzione neoplastica circostante.

Nodi metastatici peritoneali. Essi sono rappresentati da numerosi tumoretti piantati a larga base, isolati o riuniti a gruppi, della grandezza da un grano di miglio ad un cece. All'esame microscopico risultano costituiti da una capsula connettivale, rivestita nella sua superficie libera dall'endotelio peritoneale, dalla cui superficie interna si dipartono numerosi tramezzi (V. f. intercalata nel testo). Questi incrociandosi in vario senso, delimitano spazi cistici rivestiti da epitelio cilindrico semplice e provvisti di papille, delle quali le più grandi si ramificano dendriticamente. Anche qui il connettivo pericistico è non di rado infiltrato di elementi neoplastici disposti ad alveoli o a cordoni.

Metastasi nelle ghiandole linfatiche. Ripetono la identica struttura del tumore primitivo. Nelle più grandi è del tutto scomparso il tessuto adenoide, sostituito da tessuto neoplastico.

Noduli polmonari. Molti sono sottopleurici, alcuni hanno sede nelle parti centrali del polmone. I primi sono limitati esternamente dalla pleura ed internamente da una capsula connettivale; i secondi sono circondati in tutta la periferia da connettivo infiltrato da elementi neoplastici, e delimitante le solite cavità cistiche.

Col metodo Foà mi fu possibile mettere in evidenza numerose inclusioni cellulari sia nel tumore primitivo, come nelle metastasi. Erano specialmente evidenti nelle sezioni di pezzi fissati in Hermann, sia negli elementi infiltranti il connettivo, come negli epiteli rivestenti le cavità cistiche. Si presentavano ordinariamente come figure con un corpuscolo centrale tinto fortemente dall'ematossilina, circondato da uno spazio chiaro, il quale era limitato da una membrana pure bene colorata dall'ematossilina. Non rare erano le forme a coccarda, a rosetta, e quelle cistiche a contenuto tinto debolmente in azzurro, nel quale si scorgevano più corpuscoli tondeggianti di diversa grandezza.



In questo caso si tratta adunque di un adeno-cistoma papillifero del pancreas, che, oltre aver dato metastasi per le correnti linfatica e sanguigna nelle ghiandole linfatiche e nel polmone, ha dato metastasi per seminio nella sierosa peritoneale, come succede frequentemente per analoghi tumori dell'ovaio.

Benchè nel pancreas i tumori epiteliali siano la forma morbosa più frequente, pure, come ricordai più sopra, sotto questa forma si presentano rarissimamente. È noto che ordinariamente i tumori epiteliali si presentano in quest'organo come carcinomi a forma scirrosa, benchè non sia raro il cancro gelatinoso ed il cancro ad epitelio cilindrico. Sotto forma di adenoma invece si presentano molto di raro; ed a me infatti nella letteratura non riuscì di trovarne descritti che sei.

Thierfelder (3) riferisce di uno osservato in un tubercoloso. Il tumore si presentava della grossezza di una ciliegia, duro, facilmente isolabile dal tessuto vicino, costituito da cilindri cellulari tortuosi decorrenti in lasso stroma connettivo. Originava dagli epiteli dei dotti escretori.

Cesaris-Demel (4) ne osservò uno in un individuo affetto da pancreatite di origine sifilitica. Il tumore aveva sede nella parte mediana del pancreas, era grosso quanto un uovo di piccione, piantato a larga base sulla ghiandola e fornito di una capsula propria. All'esame microscopico si mostrò costituito da sottili sepimenti di tessuto connettivo delimitanti delle areole irregolari, di svariatissima forma, rotondeggianti, poliedriche, allungate, ripiene di elementi perfettamente riproducenti il tipo degli epiteli secernenti pancreatici, però irregolarmente disposti.

Biondi (5) in una donna di 45 anni estirpò con esito felice un tumore della testa del pancreas, che all'esame si mostrò come un adenoma sorto dai dotti escretori della ghiandola.

Altri ne furono descritti da Neve (6) e da Chaussard (7) ed uno da Nicholls (8) molto interessante. In questo caso la neoplasia proveniva dagli elementi delle isole di Langerhans, fatto che prima di lui non era stato notato da alcuno.

Furono descritti nel pancreas, anche dei tumori cistici sotto forma di adeno-cistomi [Fitz (9), Lazarus (10)]. Che ricordino più da vicino il mio, per essere forniti di papille, ne trovai descritti tre casi: due, uno di Stark (11) ed uno di Edling (12), asportati dal chirurgo, ed uno di Kaufmann (13). Nel primo caso il tumore era composto di una cisti a pareti fibrose, sulla cui superficie interna si elevavano numerose proliferazioni papillari della grandezza da una capocchia di spillo ad una noce avellana, che racchiudevano altre cisti papillari a contenuto mucoso. L'epitelio che rivestiva queste formazioni era cilindrico semplice. Nel caso di Edling il tumore, che con tutta probabilità proveniva dai dotti escretori, grosso quanto un pugno, di forma rotondeggiante, appiattito dall'innanzi all'indietro, era costituito da tre cisti di notevole ampiezza e da molte altre di piccole proporzioni. Le formazioni papillari non erano molto abbondanti. Ma nè questi due tumori, nè quello del Kaufmann, almeno da quanto risulta a proposito di quest'ultimo dal breve cenno dell'Autore nel suo « Manuale di Anatomia Patologica », aveano dato metastasi nella cavità peritoneale.

***

Interessante si presenta questo tumore, oltre che per la sua forma, per la sua istogenesi; perchè se per la maggior parte di esso si deve ritenere come origine l'acino pancreatico, è d'altra parte indubitato che alla sua costituzione concorre la proliferazione neoplastica dei tubuli escretori e delle isole di Langerhans.

Allo scopo di assodare se questa molteplice istogenesi fosse una cosa accidentale di questo tumore, o non fosse piuttosto un fatto generale, esaminai microscopicamente altri quattro tumori epiteliali del pancreas: uno raccolto dal Prof. Cesaris-Demel a Parma, due nell'Istituto di Anatomia Patologica di Pisa durante lo scorso anno scolastico, ed uno esistente da tempo nel Museo dello stesso Istituto.

In questi tumori, di cui tre si presentarono come carcinomi semplici, uno come adeno-carcinoma cistico, mi fu pos-

sibile notare con sicurezza la presenza delle sopradette formazioni epiteliali derivanti indubbiamente dalle isole di Langerhans. Si vedeva nel mezzo del tessuto carcinomatoso ordinario, formazioni epiteliali che differivano notevolmente dal tessuto neoplastico circostante e per la loro disposizione e per le qualità dei loro elementi. Ordinariamente erano costituite da un'isola di Langerhans (V. fig. 2 della tavola B. C.), a contorni non bene netti, intorno alla quale erano disposti numerosi alveoli di cellule epiteliali piccole, a contorni talora incerti, a protoplasma scarso, male colorabile coll'eosina, a nucleo piccolo bene tingibile, separati da sottili trabecole di delicato tessuto connettivo. Perifericamente cordoncini di tali elementi si infiltravano nel tessuto neoplastico circostante.

Non di rado queste formazioni aveano una diffusione ed una estensione abbastanza notevole.

In questi quattro tumori non riuscii però a constatare se la neoformazione epiteliale procedesse contemporaneamente anche dagli elementi dei dotti escretori.

***

Queste osservazioni tenderebbero a dimostrare che nella costituzione dei tumori epiteliali maligni del pancreas prendono parte contemporaneamente le diverse qualità di epitelio, cioè gli epiteli secernenti degli acini ghiandolari, gli epiteli proprî delle isole di Langerhans, e fors'anche gli epiteli delle vie escretrici: fatto che, per quanto mi consta, non era stato ancora notato da alcuno.

Finora l'origine dei tumori epiteliali del pancreas era stata riconosciuta o nella proliferazione dell'epitelio ghiandolare [Cesaris-Demel, Ruggi (14)], o nella proliferazione delle vie escretrici [Biondi, Thierfelder, Edling, Pott (15)], o nella proliferazione di ambedue [Bard et Pic (16)], Dieckoff (17), Körte (18), Olivier (19)].

Solo recentemente è stata chiamata l'attenzione degli autori sulla importanza delle isole di Langerhans come punto di partenza dei tumori epiteliali del pancreas da Nicholls col surricordato adenoma e da Fabozzi (20). Questi descrisse

cinque carcinomi i quali, indubbiamente secondo l'A., originavano da proliferazione atipica delle isole di Langerhans. In essi infatti si potevano vedere tutti gli stadi di trasformazione di questi organi: ipertrofia semplice, moltiplicazione cellulare, evoluzione cancerosa. Nei nodi neoplastici gli elementi presentavano ancora quasi tutti i caratteri istochimici degli elementi delle isole di Langerhans. Da questo reperto Fabozzi concluse ammettendo che la maggior parte dei tumori epiteliali del pancreas abbiano questa origine. Recentemente però Hulst (21) esprimeva l'opinione che la conclusione di Fabozzi dovesse essere accettata con certa riserva, perchè in tre carcinomi del pancreas, mentre non riscontrò alcun fatto che potesse fargli supporre una qualche partecipazione delle isole di Langerhans alla costituzione della neoplasia, potè riconoscere come punto di partenza del tumore, due volte gli epiteli dei canalicoli escretori ed una gli epiteli degli acini ghiandolari. Così pure Grimani (22) avendo potuto nettamente stabilire in un carcinoma del pancreas che il tumore originava dagli epiteli delle vie escretrici, e non avendo osservato nello stesso caso alcun fatto a carico delle isole di Langerhans, crede non sia da accettare come dimostrata l'affermazione che la maggior parte dei tumori epiteliali del pancreas abbiano origine da questi organi (*).

Forse con queste mie osservazioni si possono conciliare le

(*) Mentre stavo correggendo le bozze di stampa di questo lavoro, mi giunse il sesto fascicolo del volume 29 dell'*Archivio per le Scienze Mediche* col lavoro in esteso di Grimani sulla carcinosi del pancreas. Il caso descritto dall'A. differisce sostanzialmente dai miei; e cioè in quello non è assolutamente dimostrabile la compartecipazione attiva da parte degli elementi delle isole di Langerhans al movimento neoplastico. Ora, pur prendendo nota delle sue osservazioni e delle sue conclusioni, e quindi senza escludere la possibilità che le isole di Langerhans possano in casi di carcinosi primitiva del pancreas non partecipare attivamente al processo neoplastico, io, in base ai surriferiti reperti, insisto nel ritenere che la compartecipazione di questi organi alla costituzione dei tumori epiteliali del pancreas si possa dimostrare più frequentemente di quanto comunemente si ritiene.

due opposte tendenze, perchè dalle stesse mi pare si possa essere autorizzati ad ammettere, che le isole di Langerhans, prendano parte attiva alla costituzione delle neoplasie epiteliali del pancreas, senza esserne però, almeno ordinariamente, il punto di partenza. La proliferazione neoplastica originatasi primieramente negli epiteli dei dotti escretori, od in quelli degli acini ghiandolari, si comunicherebbe successivamente agli elementi delle isole di Langerhans.

Il fatto poi della assoluta indipendenza e della netta limitazione della neoplasia proveniente dalle isole di Langerhans dal restante tumore, forse può portare un qualche contributo alla conoscenza di questi organi. È noto che, pur essendo universalmente ammessa la natura epiteliale degli elementi delle isole di Langerhans, v'è discordanza tra gli autori circa la loro origine e la loro struttura; e mentre alcuni (Lewaschew, Dogiel, Kolossow, Jarotzki, Laguesse, Brachet, Manchowschi etc.), interpretano queste figure come formazioni temporanee e variabili, originantisi, durante la vita estrauterina, dagli acini ghiandolari o trasformabili in essi in determinate condizioni fisiologiche o patologiche; altri (Bizzozero e Vassale, Diamare, Schultze, Opie, Ssobolew, Schmidt, Stangl, Vigliani, Fabozzi etc.) le ritengono organi a sè, ossia formazioni definitive, costanti ed invariabili.

Senza pretendere menomamente con ciò di decidere la questione, a me pare che il fatto sopraricordato della perfetta indipendenza e limitazione della neoplasia proveniente dalle isole di Langerhans dal rimanente tumore, deponendo evidentemente in favore della specificità degli elementi di questi organi, tenda a confermare l'opinione di coloro che ritengono gli stessi come formazioni stabili e costanti, aventi una funzione propria.

BIBLIOGRAFIA

1. Colomiatti, *Giornale R. Accad. di Medic.* Torino, 1874.
   Id., *L'Indipendente di Torino*, 1874.
   Id., *Gazzetta delle cliniche*, Torino, 1874.
   Id., *Arch. per le scienze mediche*, vol. 1, 1877.
2. P. Ernst, *Ziegler's Beiträge*. Scritti per il giubileo del Professor G. Arnold 1905.
3. Thierfelder, Atlante di Istologia Patologica.
4. Cesaris-Demel, *Arch. p. le scienze mediche*. 1895.
5. Biondi, Contributo clinico e sperimentale alla Chirurgia del Pancreas, Cagliari, 1897.
6. Neve, *The Lancet*, 1891, p. 659.
7. Chaussard, *Gazzette des hôpitaux*, 1896.
8. Nicholls, *Journal of the medic. research*, 1902.
9. Fitz, Association of Americ. Physicians, XV, 1900.
10. Lazarus. *Zeitschr. f. Heilkunde*, **22**, Abth. f. Chir.
11. Stark, *Beitr. z. klin. Chirurgie*. Bd. 29, 1901.
12. Edling, *Virchow's Archiv*, Bd. 182.
13. Kaufmann, Manuale di Anatomia patologica.
14. Ruggi, *Giornale internazionale delle scienze mediche*, 1890.
15. Pott, *Deutsche Zeitschr. f. prakt. Medicin*, 1878.
16. Bard et Pic, *Revue de médecine*, 1888.
17. Dieckoff, Beitr. z. pathol. Anat. des Pancreas. Leipzig. 1896.
18. Körte, *Die chirurg. Krankh. u. d. Verletzung d. Pancreas.* Deutsche Chirurgie, Stuttgart. 1898.
19. Olivièr, *Ziegler's Beiträge*, Bd. XV.
20. Fabozzi, *Ziegler's Beiträge*, Bd. XXXXIV.
21. Hulst, *Virchow's Archiv*, Bd. 180.
22. Grimani, *Giorn. R. Accad. Med.* Torino, 1905.

La bibliografia riguardante le isole di Langerhans si può trovare nei lavori citati di Fabozzi, di Hulst e nel lavoro di R. Vigliani: Contributo allo studio della funzione del pancreas. Valore delle isole di Langerhans in condizioni patologiche. *Lo Sperimentale*, Anno LVIII, fascicolo IV.

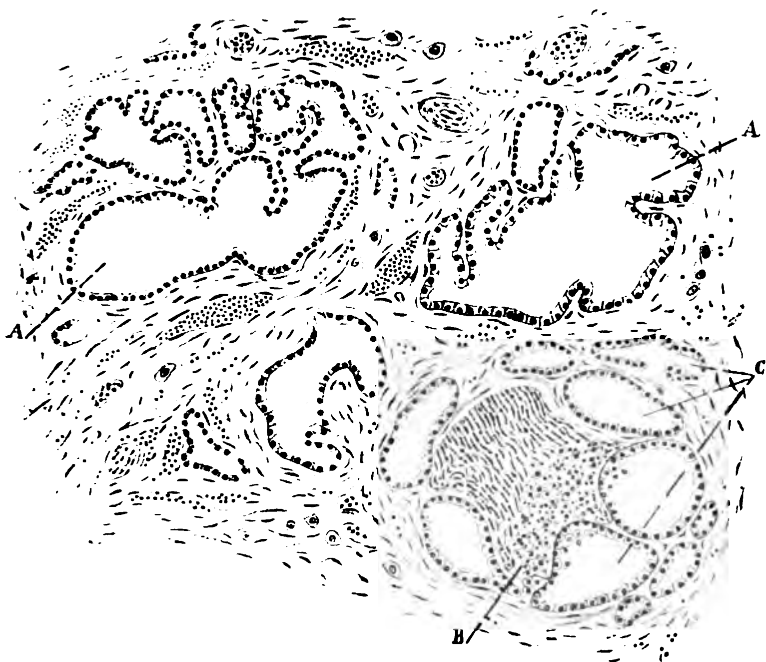


Fig. 1.

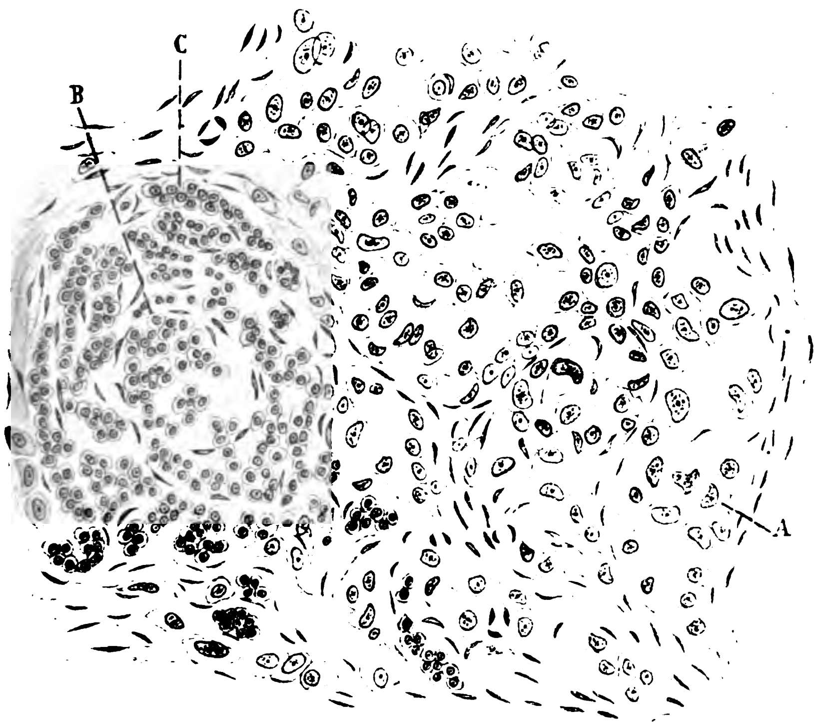


Fig. 2.

Spiegazione della tavola

Fig. 1. — Sezione dell'adeno-cistoma papillifero. A) Cavità cistiche papillari; B) Nervo sezionato obliquamente; C) Cavità cistiche nella guaina linfatica perinervosa.

Fig. 2. — Carcinoma del pancreas. A) Alveoli cancerigni; B) Isolotto di Langerhans con proliferazione neoplastica dei suoi elementi (C).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 10.

Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Pisa
diretto dal Prof. A. Cesaris Demel

Dott. **Guido SOTTI** *aiuto*

DELL'INFARTO EMORRAGICO DEL FEGATO

Tavola VII

Per lo studio degli infarti emorragici del fegato si cercò di completare sperimentalmente le conoscenze acquisite oramai dall'osservazione anatomo-patologica e dallo studio anatomico della circolazione del fegato, e di determinare in quali condizioni possa nell'uomo verificarsi l'infarto.

Pochissime sono le osservazioni nell'uomo di infarti emorragici nel fegato, abbastanza numerose invece le ricerche intese a provocarli sperimentalmente.

I risultati di questi esperimenti sono vari ed in parte contradditori: Simon, Pik, Asp, Soltnikow, Schmulewithsc, videro gli animali vivere nonostante la legatura dell'arteria epatica, altri invece, come Betz, Cohnheim e Litten, Kottmeyer affermano che sempre conseguì ed in breve spazio di tempo l'esito letale.

Arthaud e Butte, avendo visto i cani operati di legatura dell'arteria epatica morire dopo quattro o cinque giorni, sostengono che detta operazione conduce sempre, fatalmente ad un esito letale e che la morte è dovuta alla sospensione della funzione glicogenica del fegato.

De Dominicis, avendo ripetute queste esperienze, viene a conclusioni opposte, che cioè il contenuto in glicogene non si modifica, che non cessa la secrezione biliare, che il sangue portale è sufficiente per la nutrizione e la funzione del fegato.

Doyon e Doufourt, dopo un accurato studio sulla anatomia del circolo epatico, rifecero gli esperimenti ed osservarono che, se si lega l'arteria epatica alla sua origine, il circolo può ristabilirsi nel fegato attraverso le due altre branche del tronco celiaco, ed inoltre per la meseraica superiore. Se si lega al di là della gastroduodenale, una sola legatura non basta, perchè l'arteria è già divisa in due branche. Per sopprimere quindi completamente il circolo arterioso bisogna legare le branche terminali dell'arteria epatica le quali talvolta sono in numero di cinque. Questi autori spiegano la morte dopo poche ore dalla legatura del solo tronco dell'arteria epatica nei conigli, col fatto che in questi animali le anastomosi sono estremamente esili e generalmente insufficenti; la sopravivenza degli animali operati da Arthaud e Butte, per cinque o sei dì, col fatto che non avevano legate tutte le branche terminali e specialmente la branca destra; e quella dei cani operati da Soltnikow, per venti giorni, con la possibilità di un circolo collaterale da parte della splenica, della coronaria stomacica o della meseraica superiore.

C. Janson crede che quando l'operazione è asettica non dà nel cane gravi conseguenze; i conigli invece se ne risentono più gravemente: il fegato presenta dapprima numerose chiazze necrotiche, di grandezza varia, simili a quelle che si hanno in seguito alla legatura del coledoco. Le aree necrotiche si trasformerebbero successivamente in cisti, seguirebbe quindi una neoformazione connettivale capace di dare al fegato un aspetto granuloso e rugoso come nella cirrosi.

Per Vermoret e Griffon i focolai di necrosi consecutivi alla legatura dell'arteria epatica sarebbero in dipendenza di una infezione secondaria prodotta da un bacterio anaerobio e la neoformazione connettivale, secondaria alla necrosi del tessuto ghiandolare.

Secondo Duyarier e Castaigne, se la legatura nel cane viene praticata asetticamente, non ha conseguenze, mentre si ha la necrosi totale del viscere in seguito ad infezione.

Ehrhardt dimostrò nel gatto che alla legatura dell'arteria epatica consegue una pronta necrosi del fegato e morte per

soppressione della funzione epatica, e che, dopo la legatura della porta e dell'arteria, in breve tempo compare la gangrena.

Infine Wooldrige ottenne sperimentalmente l'infarto emorragico con l'iniezione nelle vene di fermento fibrinoso.

Dalle esperienze ora riferite si ricava il fatto importante, che la legatura dell'arteria epatica può indurre alterazioni più o meno gravi nel fegato a seconda che è possibile o meno un circolo compensante da parte di altri vasi, che però non è sufficiente a dare l'infarto del fegato.

Per quel che riguarda la trombosi della porta e gli effetti conseguenti alla legatura di questo vaso abbiamo numerosissimi lavori: quasi tutti però ammettono che la sola legatura o la obliterazione dei vasi portali non determina gravi conseguenze per il fegato.

Non tutti i patologi sono d'accordo nell'ammettere la possibilità sperimentale, ed anatomo patologica nell'uomo, dell'infarto epatico.

Cohnheim e Litten la negarono recisamente e dimostrarono che se si impedisce completamente nei conigli l'afflusso arterioso al fegato si ha rapidamente un esito letale per una necrosi del fegato stesso.

Birch-Hirschfeld afferma che nel fegato non si formano infarti emorragici, e aggiunge che da ciò si può dedurre la conclusione che l'arteria epatica non appartiene alla classe delle arterie terminali. Date inoltre le molteplici comunicazioni fra la rete arteriosa del fegato e l'arteria coronaria destra, l'arteria gastroduodenale ecc., l'A. ritiene quasi inammissibile che in date condizioni patologiche possa venire completamente impedito l'afflusso di sangue arterioso al fegato, nel qual caso dovrebbesi avere la necrosi totale dell'organo, non potendosi ammettere che la porta sia in caso di completamente sostituire l'arteria epatica.

Hans Schmaus crede che per la trombosi della porta non si produca infarto, perchè le ramificazioni dell'arteria epatica, che comunicano con i piccoli rami di essa, costituiscono un circolo collaterale sufficente; che però si possano talora avere delle necrosi anemiche per occlusione di ramu-

scoli portali. Ammette invece che l'occlusione di qualche ramo dell'arteria epatica possa, sebbene raramente, date le numerose anastomosi con la porta, dare origine ad infarti del fegato.

Kaufmann al contrario dice che se l'occlusione dell'arteria epatica è completa, si ha sperimentalmente, ed anche nell'uomo in rarissimi casi, necrosi totale; mentre l'occlusione di singoli rami non ha generalmente conseguenza alcuna. Soltanto se restano chiusi rami piccolissimi ed esiste adinamia cardiaca, in casi eccezionalmente rari, si hanno infiltrazioni emorragiche, ma più spesso una necrosi anemica. L'A. invece ammette che si possa avere un infarto emorragico dopo la chiusura di un ramo della porta, se la pressione arteriosa è piccola o se contemporaneamente è occluso un ramo dell'arteria epatica, oppure se c'è una stasi venosa generale. Ammette inoltre che se vengono occlusi i rami portali più piccoli, situati al di là delle anastomosi interlobulari, oppure si obliterano o si trombizzano i rami interlobulari della porta, si abbia una atrofia delle corrispondenti parti di fegato e spesso anche necrosi con o senza emorragie.

Secondo Ziegler l'occlusione della porta non induce gravi conseguenze; in qualche caso, quando sono colpiti i più piccoli rami interlobulari, si può avere atrofia e perfino necrosi del tessuto epatico. Data invece l'occlusione dell'arteria, se il sistema vascolare è poco pieno e la circolazione depressa e la vis a tergo non basta a mantenere una circolazione continua al di là del punto occluso, si possono avere degenerazioni, necrosi, nonchè stasi.

Labadie-Lagrave afferma che gli infarti del fegato sono rarissimi, perchè per la loro formazione occorre la soppressione simultanea dell'arteria epatica e della porta.

Da quanto siamo venuti esponendo appare chiaramente la contraddizione dei diversi autori nei riguardi della formazione dell'infarto epatico. La ragione di questa contraddizione si può ricercare in un solo fatto ed è che molti considerano un fattore solo dell'infarto emorragico, cioè la trombosi della porta ovvero l'occlusione dell'arteria epatica. Ora date le condizioni anatomiche del circolo epatico non deve ritenersi suf-

ficiente l'obliterazione di uno dei due vasi per la formazione dell'infarto: non della porta date le sue anastomosi con l'epatica e dato il campo di distribuzione di quest'ultima arteria, non della epatica per i suoi rapporti con la porta e per la possibilità che sangue arterioso arrivi egualmente al fegato mediante la coronaria stomacica, la gastroduodenale, le diaframmatiche e la mammaria interna.

Rattone e Mondino comprovarono in maniera indubbia che gli acini epatici ricevono sangue arterioso dall'arteria epatica e che precisamente la zona periferica di ciascun acino è direttamente irrorata da rami dell'epatica. Ne viene di conseguenza che se ad una zona di fegato viene sottratto il circolo della vena porta, vaso terminale, non si stabilisce l'infarto perchè è sufficiente alla nutrizione del tessuto il sangue che proviene dall'arteria.

Partendo da queste conoscenze Rattone potè, praticando l'allacciatura dell'epatica ed iniettando degli emboli nella porta, riprodurre sperimentalmente l'infarto emorragico con gli stessi caratteri macroscopici ed istologici che contraddistinguono gli infarti emorragici degli altri organi.

Pochissime, come ho già detto, sono le osservazioni anatomopatologiche di infarto del fegato ed alcune di queste non completamente accettabili, non essendosi dimostrate le condizioni precise, date le quali soltanto si può con sicurezza parlare di infarto vero e proprio.

Una delle prime osservazioni appartiene a Recklinghausen, che vide in un fegato un vecchio focolaio cuneiforme che per la forma ed i rapporti col tessuto vicino sano aveva somiglianza con un infarto. Questo caso, come giustamente osserva Rattone, non è privo di dubbio, poichè il Recklinghausen stesso non riuscì a dimostrare alterazione alcuna dei vasi. Più che di un infarto in questo caso verosimilmente trattasi o dell'esito in cicatrice di un cavernoma del fegato, ovvero di una cicatrice conseguente ad una lesione vasale nel campo di distribuzione dell'arteria epatica o della porta. Il caso di Recklinghausen si avvicina molto a quello ricordato da Kaufmann, in cui si ebbe la trasformazione fibrosa cicatriziale di una vasta zona di fegato, consecutiva a necrosi per

obliterazione di un grosso ramo dell'arteria epatica. Ciò avvenne in un uomo di 42 anni in seguito ad un aneurisma traumatico di un grosso ramo intraepatico dell'arteria.

Casi di questo genere, che non possono certamente interpretarsi per infarti o per esiti di infarti, ne abbiamo parecchi nella letteratura. Ricorderò quello di Andral che nel lobo destro del fegato trovò un'apertura comunicante con una cavità nel cui fondo si vedeva la parete lacerata di un grosso ramo della vena porta; quello di Honorê che descrive un fegato con più cavità piene di sangue senza che esistesse alcuna lesione di vasi, quello di Louis, infine, che trovò nel fegato una cavità piena di un coagulo sanguigno grosso quanto una noce fatto di strati concentrici.

Del caso di infarto del fegato, comunicato da Oxler nel 1887 all'Associazione dei medici americani nel Congresso tenuto a Washington, e dei due casi osservati da Luzzani, di cui trovo fatta menzione nel trattato sulle malattie del fegato di Labadie-Lagrave, debbo limitarmi a questo semplice ricordo, essendomi stato impossibile di procurarmi i lavori nell'originale.

La prima osservazione di Rattone si riferisce ad una donna che presentava infarti polmonari e trombosi venose multiple: il fegato aveva l'aspetto del fegato cianotico ed in un tratto centrale un focolaio emorragico recente dell'ampiezza di una moneta da cinque centesimi, di forma quasi sferica, limitata dal tessuto ambiente da una linea frastagliata irregolare. In questo caso depongono per un infarto emorragico la forma, il colorito, i rapporti col tessuto sano, la trombosi della porta. Manca in questo caso la dimostrazione dell'occlusione contemporanea dell'arteria epatica, non essendosi potuto istituire un opportuno esame istologico, però il Rattone non esita ad ammetterla o per embolia crociata dai trombi riscontrati all'autopsia, o per un processo di arterite, quale alcune volte si può riscontrare nelle infezioni, o per trombosi micotica autoctona dell'arteria epatica.

In un secondo caso Rattone osservò sul lobo destro del fegato un piccolo corpo biancastro ed un altro simile nel mezzo del parenchima. In questi focolai più non esisteva

traccia della struttura del fegato; in vicinanza degli stessi le diramazioni portali erano trombizzate, le diramazioni dell'arteria epatica erano fortemente ispessite per un processo di endoarterite obliterante, inoltre alcuni rami dell'arteria erano trombizzati.

Bonome osservò degli infarti emorragici microscopici multipli a ridosso delle bande portobiliari ed in vicinanza di piccole diramazioni connettivali in un fegato che presentava una neoformazione connettivale perivascolare, peribiliare, interacinosa con endoarterite obliterante ed endoflebite portale. I capillari sanguigni alla periferia dell'infarto erano dilatati e congesti, inoltre si osservavano dei focolai disseminati di cellule epatiche in necrobiosi. L'A. mette in rapporto i focolai necrobiotici con l'anemia arteriosa conseguente all'endoarterite obliterante e con un probabile disturbo neurotrofico per compressione da parte del connettivo degli elementi nervosi intraepatici derivanti dal plesso celiaco. Gli infarti emorragici sarebbero dovuti, oltre che all'endoarterite, alla occlusione ed alla scomparsa di molte diramazioni interlobulari.

Inoltre, essendo interessate le minime diramazioni dell'arteria epatica dal processo arteritico, si capisce che questo possa estendersi anche alle così dette radici interne della porta, le vene biliari; ed essendo d'altra parte difficile lo svuotamento della cava nel cuor destro per la sua ipertrofia, ed aumentando quindi la resistenza nelle sovraepatiche si avrebbe la impossibilità di qualsiasi compenso e conseguentemente l'ascite cospicua, la stasi nei capillari acinosi e gli infarti emorragici multipli.

In una seconda osservazione Bonome si occupò degli infarti emorragici riscontrati nel fegato di una bambina affetta da epatite interstiziale, definita, per i suoi caratteri, di natura tubercolare. Anche in questo caso gli infarti erano numerosi, piccolissimi ed irregolari, i rami portali erano fortemente distesi da corpuscoli rossi, si osservava inoltre un'endoarterite obliterante di grado cospicuo, stenosi e soppressione di molte vene biliari e di molte diramazioni interlobulari della porta stessa. Gli infarti troverebbero la loro

origine in questa duplice gravissima lesione arteriosa e venosa.

Pure accettando la interpretazione data dal Bonome al complesso ordine di fatti osservato, che cioè infarti multipli microscopici del fegato possano essere in dipendenza di una alterazione venosa ed arteriosa di origine inflammatoria, devo osservare che i casi descritti dal Bonome diversificano, oltre che per l'eziologia, anche come forma macroscopica ed istologica da quelli descritti dai precedenti osservatori.

Zahn descrisse un caso di infarto rosso atrofico. Realmente in questo caso ci troviamo di fronte a zone circoscritte ben delimitate di atrofia cianotica per occlusione di rami portali di un certo calibro. Il meccanismo di formazione sarebbe questo: per mancanza di pressione e per deficenza della vis a tergo si ha stasi e circolo refluo dalla vena centrale nei capillari dell'acino, che riceve il suo sangue dalla vena occlusa. Perciò si ha sovrariempimento dei capillari ed atrofia degli elementi epatici per mancanza di funzione e per effetto di compressione.

Lo stesso Zahn comunicò al Congresso di Braunschweig i risultati ottenuti con l'introduzione di mercurio sterilizzato nella vena meseraica del cane. Nei primi giorni non si ha alcuna alterazione, dopo otto si ha l'infarto, che è evidente dopo trentacinque, Nel fegato si osservano zone circoscritte di color rosso oscuro ben limitate. L'arrossamento è dato da capillari pieni di sangue che comprimono, e determinano l'atrofia, degli elementi epatici.

Ricordo a proposito di queste esperienze che il Cruveilhier ancora molti anni or sono iniettava del mercurio nelle vene mesenteriche del cane, e dopo 24 ore riscontrava alla sezione delle zone, alcune superficiali, altre nell'interno del fegato, altre prominenti, di un colore feccia di vino, e nel centro di questi focolai delle goccioline di mercurio.

Cyril Ogle osservò in un fegato un focolaio bene limitato, cuneiforme, pallido, in corrispondenza di una obliterazione molto cospicua dell'arteria. Ritiene però che non basti l'occlusione dei vasi per la formazione dell'infarto, ma che occorra anche una alterazione chimica del sangue.

Un altro gruppo di infarti, che per il loro aspetto macroscopico ed istologico sono classificati per anemici necrotici, trovano il loro momento eziologico in un trauma.

Ricordo di questi l'osservazione di Newton Pitt che consecutivamente ad un trauma trovò trombosi di un ramo portale e focolai bianco-giallastri di infarto nel fegato, quella di Lazarus Barlow, molto simile alla precedente, quella infine di Heile che descrive interessanti lesioni del fegato, successive ad una larga ferita con rottura della porta e dell'arteria epatica. Quest'ultimo A. afferma che in questo caso il quadro della lesione è in tutto simile a quelli che siamo abituati a vedere negli infarti anemici necrotici del rene e della milza, e conclude che un infarto anemico necrotico può essere determinato dalla occlusione contemporanea traumatica dell'arteria e della vena, e che nel tessuto epatico in vicinanza della lesione si possono verificare delle proliferazioni a tipo rigenerativo, sia da parte del tessuto epatico, che dei canalicoli biliari.

Orth ha notato in conseguenza della chiusura per embolia o trombosi dei rami intraepatici della porta una iperemia passiva ed una atrofia cianotica circoscritta. Secondo Orth si sarebbe di fronte ad una particolare forma di infarto emorragico, non del tutto completa, essendo possibile riconoscere la struttura acinosa.

L'infarto emorragico fu pure descritto da Steinhaus in seguito a trombosi portale, e casi di infarto anemico necrotico furono osservati da Orth e da Chiari, sempre conseguentemente ad un trauma e con lesione portale.

Da questa breve esposizione della letteratura dell'argomento apparisce che le osservazioni nell'uomo di infarto emorragico sono estremamente rare e che non in tutte si è potuto dimostrare la duplice alterazione della porta e della epatica la quale soltanto, secondo i risultati sperimentali ed alla stregua delle cognizioni che noi abbiamo sul circolo epatico, spiega la possibilità di formazione degli infarti stessi.

Perciò non credo inutile esporne un caso da me osservato a Parma, interessante specialmente per l'estensione della zona emorragica, e, come vedremo, anche per alcuni particolari

istologici. Riassumo quanto di più interessante fu trovato all'autopsia eseguita il 16 Marzo, circa trenta ore dopo il decesso.

B. Filomena d'anni 67. All'ispezione della dura madre si nota un aumento di tensione, la faccia esterna presenta degli ispessimenti fibrosi. Circonvoluzioni cerebrali appianate, poco marcati i solchi, notevole ateroma del circolo di Willis. Ampi i ventricoli laterali per aumentata quantità di liquido. Sostanza cerebrale lucente ed edematosa. — Area cardiaca scoperta, aumentato il liquido del pericardio, che è di colore citrino e tiene sospesi abbondanti fiocchi di fibrina. La faccia posteriore del cuore è parzialmente aderente al foglietto interno del pericardio; dette aderenze si possono rimuovere senza difficoltà. Cuore aumentato di volume, ma flaccido di consistenza. Le semilunari aortiche presentano insufficenza e stenosi per un processo produttivo che interessa la valvola in totalità. Sulla valvola semilunare mediana, però, oltre che il processo produttivo notasi una ulcerazione i cui margini sono ricoperti da fibrina non ancora organizzata: endocardite ulcerosa recentissima.

Le cavità pleuriche sono piene di un liquido sieroso, contenente elementi cellulari e fibrina. Il polmone sinistro è parzialmente adeso al torace e presenta delle aree di colorito più oscuro, dovute ad atelectasia da compressione. La base del polmone destro è di aumentata consistenza, di colorito rosso oscuro; alla superfice di taglio si osservano dei focolai di bronco-polmonite in una zona colpita da infarto emorragico. I piccoli rami dell'arteria polmonare sono trombizzati.

Il peritoneo contiene del liquido sieroso torbido in grande quantità, le anse intestinali sono molto distese. Milza non aumentata di volume, più consistente, presenta al taglio delle aree di colorito più oscuro alternate ad altre più scolorite che si approfondano nel parenchima. Reni granulosi a piccoli granuli con cicatrici di infarti di varia data. L'arteria splenica ha un decorso tortuoso ed il suo lume è totalmente occluso da un trombo di colorito rosso oscuro. Nulla di notevole all'apparato digerente, vescica, genitali, capsule surrenali.

Il fegato non è aumentato di volume, all'esterno si nota che un tratto notevole di fegato, che comprende parte del lobo

destro e tutto il sinistro, presenta un colorito rosso mattone, oscuro in confronto del rimanente parenchima che è piuttosto scolorito. Il periepate in corrispondenza di questa zona ha un aspetto sagrinato che dà al fegato stesso un'apparenza non solita, come di milza atrofica, raggrinzata. Il fegato nel tratto ora descritto è diminuito sensibilmente di volume, tanto che, indipendentemente dal colorito, l'area rossa si differenzia dal rimanente parenchima per essere avvallata. La superficie di taglio è liscia, non granulosa, non si avverte macroscopicamente aumento del tessuto connettivo. Col taglio si seguono esattamente i limiti di detta zona, che interessa tutto il lobo sinistro, che è molto ridotto di volume, e parzialmente, nella sua parte superiore e mediana, il lobo destro.

Il massimo diametro, nel senso del diametro trasverso del fegato, interessante tutti e due i lobi, misura centimetri quindici. Lo spessore medio del tratto colpito è di cm. 2 1|2. I vasi arteriosi e venosi corrispondentemente sono trombizzati, la struttura acinosa è sempre però riconoscibile. Il colorito rosso mattone di un tratto di fegato in confronto del rimanente che aveva un aspetto argilloso, l'atrofia del parenchima, l'occlusione dei vasi ci permisero in questo caso di diagnosticare già macroscopicamente la lesione per un infarto emorragico atrofico. — Ho esaminato il fegato ora descritto su numerose sezioni tratte da vari punti comprendenti il tessuto che macroscopicamente appariva inalterato, altre nella zona di confine fra questo ed il tessuto invaso dalla emorragia, altre infine dove più grave appariva la alterazione.

Per la interpretazione esatta del reperto istologico è necessario tener conto anzitutto che la lesione non si è contemporaneamente istituita in tutti i punti e che quindi vari ne sono i gradi.

Inoltre si deve tener presente che non ci troviamo di fronte ad un esito patologico nello stretto senso della parola, ma bensì ad una alterazione colta nel suo svolgersi.

Con l'esame istologico si conferma che il tessuto connettivo costituente la capsula non è aumentato, nè modificato nella sua costituzione: non v'ha aumento di nuclei, in nessun punto la glissoniana sconfina dai suoi limiti normali, nè si

addentra nel parenchima sottostante come generalmente avviene nei processi infiammatorî che dalla capsula si diffondono al tessuto epatico.

Nel tratto dove è avvenuto l'infarto si vede che la capsula forma come dei festoni connettivali al di sotto dei quali si trovano delle trabecole che già a piccolo ingrandimento appaiono diminuite di volume per una discreta riduzione del loro protoplasma. In relazione a questa atrofia del citoplasma i nuclei sembrano aumentati di numero; trattasi però di un aumento soltanto apparente, come si desume dai loro caratteri di forma e di tingibilità, nonchè dalla loro disposizione.

Con l'aiuto di forti ingrandimenti si vede che anche i nuclei hanno subito un processo di atrofia, non si vedono però fatti degenerativi. In altri termini ci troviamo di fronte ad un processo di atrofia semplice del parenchima immediatamente sottoposto al periepate.

La presenza di trabecole epatiche ancora conservate, sebbene atrofiche, al di sotto del periepate nella zona emorragica ci interessa per due ragioni: o il tessuto epatico in questo tratto non ha risentito dell'infarcimento emorragico perchè irrorato da un distretto vascolare non colpito, ovvero si è stabilito un compenso circolatorio sufficiente a mantenere in buone condizioni di vitalità le cellule epatiche.

Si spiega poi l'atrofia di questa parte di fegato, non tanto con una deficente nutrizione, infatti in nessun punto riscontrammo note degenerative, quanto con la compressione esercitata eccentricamente dal sangue stravasato e dal distendimento dei capillari venosi.

Dobbiamo ora considerare le condizioni delle diramazioni intraepatiche dell'arteria epatica e della vena porta. Duplice è la lesione dell'arteria epatica: l'occlusione totale di alcuni dei suoi rami, già macroscopicamente rilevata, mediante masse trombotiche recentemente formatesi e non ancora organizzate; l'obliterazione parziale di numerosissimi rami di differente calibro sia nella zona dell'infarto che nel rimanente fegato.

I caratteri macroscopici ed istologici del trombo, il suo colorito, la consistenza, la scarsa coesione con le pareti vasali, la nessuna traccia di organizzazione ci inducono a credere ad

una trombosi recentissima, resa possibile dalle gravi condizioni cardiache, polmonari e vascolari. Abbiamo già notato che una valvola semilunare aortica presentava una ulcerazione recentissima e che esisteva un processo broncopolmonitico, condizioni tutte queste, che possono rendere più facile la formazione di trombi.

La tonaca intima dell'arteria è abnormemente inspessita ed in alcune sezioni sembra quasi distaccata dalla tonaca media, più non si riconoscono gli elementi endoteliali, l'elemento elastico è in gran parte sostituito da un connettivo compatto di aspetto omogeneo: le fibrille connettivali, in cui più non si riconoscono i nuclei, sono addossate l'una all'altra, si colorano intensamente in rosso vivo col Van Gieson, presentano in una parola le note caratteristiche di un processo di sclerosi ialina.

Egualmente interessante riesce lo studio dei rami portali trombizzati, perchè, se da un lato ci prova la totale occlusione di un gran numero di vasi, dall'altro ci dimostra come l'occlusione non in tutti sia completa, perchè in alcuni tratti noi vediamo il trombo non solo organizzato, ma canalizzato in maniera da permettere un circolo suppletorio.

Nella zona dell'infarto si osservano lesioni di grado vario e di natura diversa, e la ragione di questo fatto la troviamo nella non completa occlusione, per alcuni distretti, dell'arteria epatica, nella parziale canalizzazione del trombo portale, nella possibilità infine di un circolo arterioso nel fegato anche se è occlusa l'arteria epatica.

In uno stesso preparato noi possiamo seguire grado a grado le alterazioni del parenchima epatico, per cui dalla semplice atrofia da compressione delle cellule epatiche determinate dal sangue stravasato e da capillari sanguigni abnormemente distesi, si arriva fino alla necrosi ischemica, alla degenerazione grassa, alla distruzione infine di estesi tratti di parenchima.

Ad un primo esame, usando di piccoli ingrandimenti, la zona infarcita apparisce costituita da un enorme ammasso di globuli rossi per caratteri morfologici e tintoriali bene conservati; in questo ammasso di globuli rossi si distinguono delle aree limitatissime in cui si riconosce il tessuto epatico atrofico, compresso dall'emorragia. Alcune volte della zona

centrale dell'acino più non resta che la venula centrale generalmente trombizzata, oppure un esile canalino biliare in buono stato ancora di conservazione.

In alcuni tratti in cui il processo è più grave, o dura da più tempo, le cellule epatiche sono in necrobiosi, ovvero in degenerazione grassa o in necrosi completa: hanno perduto il nucleo, il protoplasma è andato distrutto. La parte generalmente più colpita è la periferica dell'acino.

I caratteri ora descritti ci dispensano dalla diagnosi differenziale con la comune atrofia cianotica.

Inoltre in nessun punto troviamo traccia di neoformazione connettivale intraacinosa; dove è avvenuto lo stravaso, la necrosi emorragica, si è avuta la distruzione completa dell'elemento epatico senza che siasi potuto iniziare un processo se non di riparazione, di limitazione da parte del connettivo.

Questo fatto è per noi interessante perchè ci definisce il modo di svolgersi di questo processo morboso e ci permette di stabilire che l'infarto emorragico deve considerarsi come recentissimo.

Nei limiti della zona emorragica col tessuto epatico sano abbonda il pigmento, libero oppure trasportato da cellule pigmentifere, inoltre non è difficile vedere delle cellule epatiche modificate nella loro forma, cariche di globuli rossi.

Nei tratti in cui l'elemento epatico fu soltanto schiacciato, e dove con l'esame istologico abbiamo constatato le note della atrofia da compressione, come pure nel fegato non invaso dall'emorragia, non ho mai visto neoformazione di vasi biliari come vide Heile nel suo infarto necrotico anemico traumatico.

La negatività del reperto può avere un duplice significato: o lo stravaso sanguigno ha indotto tale una modificazione delle cellule epatiche da renderle incapaci a trasformarsi in doccie biliari, ovvero il disordine circolatorio è intervenuto tanto rapidamente da non permettere un processo neoformativo.

Se vera è quest'ultima ipotesi, la mancata neoformazione di vasi biliari ha lo stesso significato della mancata neoformazione connettivale nell'interno del fegato in dipendenza ed in vicinanza dello stravaso sanguigno.

Ed a conferma che così sia noi ricaviamo dall'esame isto-

logico due altri elementi di giudizio: i caratteri morfologici e tintoriali del sangue nelle zone emorragiche, che depongono per una infiltrazione emorragica recentissima, e le condizioni del parenchima circostante ai tratti emorragici.

Se la distruzione epatica fosse veramente di data non recente non sarebbe mancato certamente nel tessuto epatico sano un movimento compensatorio.

L'esperimento, come del resto numerosi fatti anatomo-patologici, prova che non si stabilisce una perdita di tessuto nel fegato senza che contemporaneamente o successivamente si abbia una tendenza riparatrice funzionalmente da parte del tessuto epatico, dato che questo sia in condizioni di nutrizione tali da permettere un compenso.

Questa tendenza riparatrice si traduce istologicamente in una modificazione morfologica della cellula epatica, che aumenta notevolmente di volume, il nucleo si fa più grosso e si colora con maggiore intensità, alcune possono presentare perfino due o più nuclei, inoltre si vedono cariocinesi più o meno abbondanti.

Poichè questa tendenza riparatrice noi non potemmo dimostrarla nelle vicinanze dell'infarto, ci sentiamo autorizzati ad ammettere che questa sia avvenuta in un'epoca recentissima, e precisamente quando alla trombosi della porta si aggiunse la trombosi dell'arteria epatica.

La occlusione dell'arteria epatica ha avuto però nel nostro caso la massima importanza nella produzione dell'infarto; infatti la parte più colpita è la periferica dell'acino, la quale, come sappiamo dagli studi di Rattone e Mondino è prevalentemente irrorata dall'arteria epatica.

CONCLUDENDO,

dall'esame istologico del nostro caso si conferma il giudizio espresso con l'esame macroscopico che trattisi veramente di infarto emorragico del fegato.

Sono occorsi in questo caso i fattori necessari che permettono che si produca nel fegato una lesione tanto rara: l'occlusione della porta e dell'arteria epatica.

L'occlusione della porta non può ritenersi totale e deve considerarsi avvenuta in un periodo precedente alla occlusione dell'arteria epatica, come è provato dalla canalizzazione di alcuni trombi.

La trombosi dell'arteria epatica deve considerarsi come avvenuta in un'epoca recentissima, e deve riconoscere il suo momento eziologico molto probabilmente nelle gravi condizioni cardiache e polmonari della paziente. Fu inoltre resa più facile da una endoarterite obliterante per sclerosi ialina diffusa ai rami intraepatici dell'arteria epatica.

Infine la particolare distribuzione del circolo epatico, e la possibilità di compensi circolatori extraepatici spiegano sufficentemente come l'infarto emorragico nel fegato possa in particolari condizioni, assumere un aspetto macro e microscopico diverso da quello degli infarti emorragici negli altri organi.

BIBLIOGRAFIA

Alexander, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1866, pag. 35.
Andral, *Clinique méd.*, t. II, pag. 247.
Arthaud et Butte, *Arch. de physiologie norm. et pathol.*, 1890, pag. 168.
Asp, *Arbeiten aus der physiolog. Anstalt zu Leipzig*, 1874, p. 124.
Bermant, Pfortaderverschluss und Leberschwund. Inaug. Dissert. Königsberg, 1897, pag. 237.
Birch-Hirschfeld, Trattato di Anat. patologica generale e speciale. Traduz. dalla II ediz. tedesca, 1886, pag. 294.
Bonome, *Lo Sperimentale*, 1900.
Botkin, Virchow's Arch. Bd. XXX, pag. 449.
Boúchard, Sur quelques altération arterielles hemorragiques dans les cirrhoses. Leyden's Festschrift.
Buday K., *Centralbl. f. path. Anat.*, Bd. XIV, pag. 161-165.
Chiari, Verh. d. deutsch. pathol. Gesellschaft. *Zeitschr. f. Heilk.*, 1898.
Id., *Centralbl. für allgem. Pathol. und pathol. Anat.* Bd. VIII, 1897, n. 21, pag. 860.
Chvostek, *Wiener med. Presse*, 1865.
Id., *Wiener Klinik*, 1882, Heft. 3.
Cohnheim und Litten, *Virchow's Arch.*, Bd. LXVII, pag. 153.
Cruveilhier, Anatomia potologica. Versione italiana. Firenze 1837 citaz. del prof. Rattone.
Cyril Ogle, Infarcts in the Liver. *Transact. of the pathol. society of London*, 1895 pag. 73.
De Dominicis, *Archives ital. de biologie*, vol. XVI, 1891, pag. 28.
Doyon et Doufourt, *Archives de physiologie normale et pathol.*, 1898, pag. 523 e seguenti.
Dujarier et Castaigne, *Bull. de la Soc. anat. de Paris*, 1899, XXIV, pag. 329-343.
Ehrhardt, *Arch. f. klin. Chir.* Bd., LXVIII, pag. 460-467.
Frerichs, Clinica delle malattie del fegato, Trad. ital., 1867, pag. 298.
Heile, *Ziegler's Beiträge*, Bd. XXVIII, Heft. 2, pag. 443-458.
Kaufmann, Trattrato di anatomia patologica speciale. Trad. ital., parte I, pag. 485.
Köhler B., Arb. aus dem pathol. Institut in Göttingen, 1893. Virchow's Festschrift.
Kottmeyer, Zur Funktion der Leber. Würzburg, 1857. Citaz. di Arthaud e Butte.

Janson C., *Ziegler's Beiträge*. Bd. XVII, pag. 505.
Labadie-Lagrave, Traité des maladies du foie. Ed. 1892, p. 250.
Lazarus-Barlow, *British medical journ.*, 1899, nov., n. 20, p. 28.
Louis, Recherches anat. pathol., 1826, p. 381.
Luzzani, Citaz. di Labadie-Lagrave.
Maixner, *Wiener medicin. Wochenschr.*, n. 32, 1901.
Orth, Lehrbuch der path. Anat. 1887 p. 917.
Penkert, *Virchow's Arch.*, Bd. CLXIX, pag. 337-359.
Pitt D. Newton, *Transact. of the pathol. soc. of London*, 1895, pag. 74.
Rattone, *Arch. p. le scienze med.*, 1888, vol. XII, pag. 223.
Rattone e Mondino, *Arch. p. le scienze med.*, 1889, vol. XIII, pag. 45.
Saxer F., *Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.*, XIII, pp. 577-604.
Schmaus. Manuale di anatomia patologica. Trad. ital., pag. 43.
Steinhaus, *Deutsches Arch. f. klin. Medic.*, Bd. LXXX.
Tappeiner, *Arb. aus der physiol. Anstalt zu Leipzig*, 1872.
Umber, *Mittheil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, Bd. VII, 1901, pag. 487.
Vermoret et Griffon, Altérations du foie consecutives à la ligature de l'artère hepatique. Bulletin et memoires de la soc. anat., 1899, vol. 1 pag. 329.
Wilke, Pfortaderthrombose und Traum. Diss. Kiel, 1901.
Wooldrige, *Transact. of the pathol. soc. of London*, vol. XXXIX, pag. 421.
Zahn, Verh. d. Ges. deutsch. Naturforscher u. Aerzte in Braunschweig. 1897. *Centralbl. f. allgm. Pathol. u. pathol. Anat.*, Bd. VIII, n. 21, pag. 860.
Ziegler, Trattato di anat. patolog. speciale. Traduz. ital. 3a ediz., pag. 582.

Spiegazione della tavola VII.

Fig. 1. — Riproduzione fotografica dell'infarto emorragico del fegato, 1 1/2 circa della grandezza naturale.

Fig. 2. - Aspetto microscopico dell'infarto nella zona di confine col fegato sano. Trombosi portale con organizzazione del trombo. Endoarterite obliterante dell'arteria epatica.

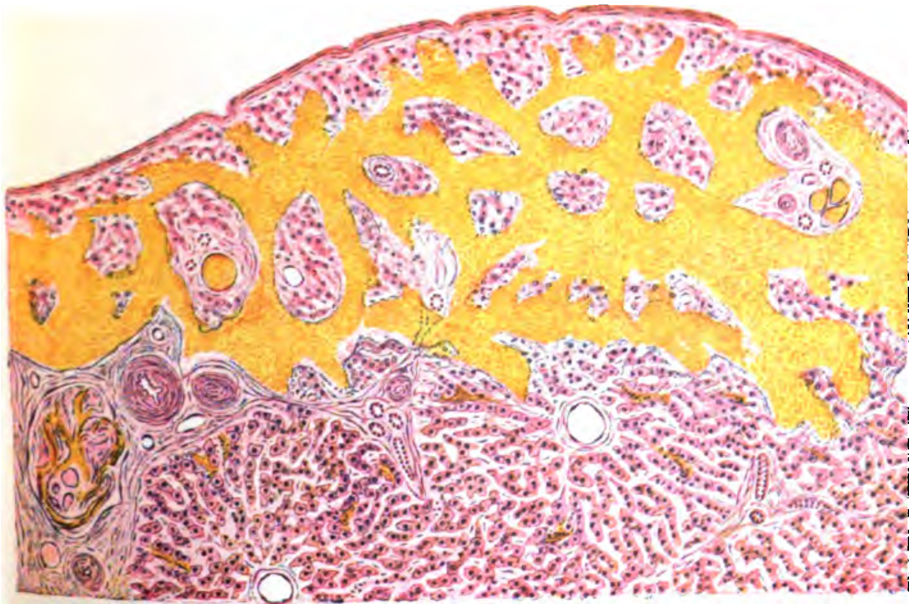
B. Morpurgo. R. Fusari, *Direttori responsabili.*

Ciriè — Stabilimento Tipografico G. Capella — Ciriè

Fig. 1.



Fig. 2.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 11.

Laboratorio di Istologia della Clinica Medica Generale di Parma
diretta dal Prof. A. Riva

SUI GLOBULI BIANCHI MONONUCLEATI

Ricerche del Dott. **ADOLFO FERRATA**, *assistente.*

Tav. VIII-IX

INTRODUZIONE.

Sulla natura e sulla genesi dei globuli bianchi mononucleati le opinioni degli studiosi sono molto discordi.

Non riassumo la storia dell'argomento, rimando ai lavori del Micheli (1), del Patella (2) e dello Sternberg (3), ma non potrò a meno di ricordare alcune ricerche che hanno colle mie un rapporto diretto.

Trascurando completamente i leucociti a nucleo polimorfo, ricorderò che per molti autori i mononucleati sono parte di origine mieloide, parte di origine linfatica. Tale modo di vedere è sostenuto dall'Ehrlich, e in Italia, con alcune varianti, dal Banti e dal Foà. In fine al lavoro, dovendo fare alcune considerazioni sui risultati delle mie ricerche, avrò occasione di ricordare la geniale teoria del Pappenheim. Per altri (Jolly, Dominici, Pappenheim, Blumenthal) i mononucleati avrebbero un'unica origine.

Per un lungo periodo si ritenne che tali leucociti fossero privi di granulazioni e vennero perciò chiamati leucociti non granulosi.

Ma studi relativamente recenti hanno dimostrato delle granulazioni anche nei mononucleati, sul valore delle quali ancora molto si discute.

In Italia il Patella da tempo studia i mononucleati del sangue ed è ormai giunto a termine del suo poderoso lavoro traendone conclusioni che sarebbero di un grande interesse così per l'ematologo che per il clinico.

La teoria del Patella è troppo nota agli studiosi e non occorre che io la riassuma ampiamente. In breve il Clinico di Siena ritiene che tutti i globuli bianchi mononucleati, eccettuati i linfociti veri (nucleo poco colorabile, protoplasma fortemente basofilo) rarissimi nel sangue circolante, siano cellule cadute dall'intima vasale in preda a processi regressivi più o meno manifesti. La *mononucleosi* (presenza nel sangue di mononucleati grandi e medi) è indice dello sfaldamento endoteliale (*endoteliosi*); la *linfocitosi* (presenza nel sangue di mononucleati piccoli) non è che una *nucleosi* prodotta dalla degenerazione delle cellule endoteliali ridotte di volume e costituite da un *nucleo picnotico* circondato da uno strato tenue di protoplasma in via istolitica.

In tal modo non solo la teoria del Patella spiegherebbe la genesi tanto discussa dei mononucleati, ma fornirebbe alla Clinica dei mezzi diagnostici preziosi, poichè la presenza in circolo di endoteli in numero più o meno grande o in fase più o meno istolitica dovrebbe indicare una partecipazione più o meno grande dell'intima vasale ai processi morbosi. I linfociti veri di Patella risponderebbero poi alle cellule opache di Hayem (4), e giungerebbero dalle vie linfatiche nel sangue, rigonfi e prossimi a dissolversi.

Rimando per maggiori particolari all'interessante lavoro del Patella: bastano però questi pochi dati per dimostrare l'importanza teorica e pratica di questa nuova teoria.

I principali dati su cui è basata la concezione del Patella sono i seguenti: affinità morfologica fra cellule dell'endotelio vasale e mononucleati del sangue, fatti degenerativi a carico sia del nucleo che del protoplasma nei mononucleati, grande disparità morfologica nelle cellule che compongono i vari gruppi dei mononucleati, loro natura lamellare.

Più avanti avrò occasione di ricordare alcuni argomenti del Patella, tolti dalla clinica per sostenere la genesi endoteliale dei mononucleati.

Le mie ricerche ebbero questi due scopi principali:

I° vagliare sulla base di dati istologici, fisiologici e clinici la teoria del Patella;

II° studiare le granulazioni da vari osservatori messe in evidenza nel protoplasma dei mononucleati.

Sarò breve nella prima parte, perchè i miei risultati sono nettamente contrari alla teoria del Patella e furono in parte da me già esposti all'ultimo Congresso di Medicina interna a Genova e in seguito in una nota preliminare pubblicata su « il Tommasi » (5). Le mie conclusioni sono state, per ciò che riguarda la parte istologica, pienamente confermate da alcune ricerche di controllo fatte dal D. Corti (6). D'altronde, come avrò occasione di ricordare, le concordi ricerche del Crescenzi e del Parodi portano già esse sole un grave colpo alla teoria del Patella.

Tratterò con maggiore ampiezza l'argomento interessante ed oscuro delle granulazioni dei mononucleati, perchè spero di aver aggiunto qualche nuovo particolare a quanto Wolff, Michaelis, Levaditi, Rosin e Bibergeil, Parodi, Cesaris-Demel hanno già posto in evidenza.

Appunti di tecnica.

Prima di esporre i risultati delle mie ricerche credo opportuno accennare alla tecnica da me usata, convinto di dovere in parte a questa i miei risultati. È noto come le cellule mononucleate del sangue facilmente si alterino nei comuni preparati, e da ciò derivarono parecchie ipotesi (vecchiezza degli elementi, degenerazione cellulare ecc.).

Jolly (7) consiglia di usare per lo studio dei mononucleati il liquido del Flemming. Le figure che questo autore presenta sono assai dimostrative.

In seguito a numerose prove devo concludere che i fissatori più adatti per i mononucleati del sangue sono le miscele dell'Hermann e del Flemming. La prima specialmente mi ha dato risultati costanti, forse per la presenza del clo-

ruro di platino, già dal Loewit consigliato per le indagini ematologiche. Ecco in poche parole la tecnica da me adoperata. Fatti i preparati di sangue per striscio sui coprioggetti, senza lasciare essicare, metto i vetrini nel liquido fissatore ove rimangono venti minuti. Lavo lungamente in acqua corrente, non meno di mezz'ora.

L'ematossilina ferrica e l'emateina sono già sufficienti per mettere in evidenza le particolarità del nucleo, ma la pironina (sol. acq. 1 °/₀) e il bleu di tuloidina (sol. acq. 2 °/₀) mi hanno dato i risultati migliori. La pironina poco usata come colore nucleare, sui pezzi fissati in miscele osmiche diventa assai elettiva per il reticolo cromatico (8).

Per lo studio del nucleo dei globuli bianchi lascio i vetrini per dieci minuti nella soluzione colorante, lavo in acqua, indi alcool, xilolo, balsamo. Tengo i preparati un po' a lungo, circa un minuto, nell'alcool assoluto e in tal modo rimane colorata la sola cromatina nucleare, che spicca nettamente sul plasma incoloro. Volendo, si può in seguito sovrapporre un colore plasmatico.

Per lo studio delle granulazioni dei mononucleati ho usato parecchi metodi come quelli lodatissimi del Romanowsky, del Giemsa, del Pappenheim, ma ottenni dei risultati assai più brillanti studiando il sangue direttamente a fresco senza alcuna colorazione, o colorato, pure a fresco, con soluzioni sia fisiologiche che alcooliche di brillant Kresylblau, rosso neutro, Sudan III, bleu di metilene.

Parte prima.

Significato anatomico dei mononucleati.

Come ho già accennato, per il Patella tutti i mononucleati, eccettuati i rarissimi linfociti veri, sono cellule necrotiche cadute dall'intima vasale.

Mi sono proposto di studiare: *a) l'endotelio vasale; b) la struttura del nucleo, del protoplasma, e lo spessore dei mononucleati; c) il modo di comportarsi dei mononucleati in condizioni normali e patologiche.*

a) *Endotelio vasale.*

Il primo argomento portato dal Patella a sostegno della sua tesi è quello della affinità morfologica fra endotelio vasale e mononucleati del sangue. Per il Patella, come si è detto, i mononucleati grandi e medi sarebbero le cellule endoteliali cadute; tutti i mononucleati piccoli deriverebbero dalle prime per picnosi.

Ho studiato l'endotelio vasale sui tessuti fissati, a fresco o fissato sui vetrini, dopo averlo raschiato leggermente dall'intima dei vasi.

Le cellule dell'endotelio vasale hanno una certa affinità morfologica coi mononucleati del sangue: però per conto proprio posseggono caratteri tali che un po' da quelli li differenziano.

Il protoplasma si presenta irregolare nei suoi contorni, e la cellula nel suo complesso appare spesso molto allungata. Il nucleo, benchè, come giustamente osserva il Patella, mostri numerose varietà di forma e volume, assai di rado è piccolo come quello dei *così detti linfociti*, così che questi tutti, se derivano dall'endotelio, non possono acquistare tale volume che per un processo di picnosi.

Studiando le cellule endoteliali su preparati a fresco, ottenuti per raschiamento dall'intima vasale, se si comprime un angolo del coprioggetti è facile vederle rotare nella soluzione in cui si trovano immerse, e allora dimostrano nettamente la loro reale natura lamellare.

Mi sono pure proposto di studiare le modificazioni delle cellule endoteliali sperimentalmente alterate. A tale scopo ho posto in soluzioni ipo-iso-e ipertoniche delle cellule endoteliali, ho portato alcune di queste soluzioni ad elevata temperatura. Così ho potuto seguire ad intervalli differenti le fasi regressive dell'endotelio, ma nessuna di queste, sia iniziale che tardiva, mi ha fornito delle immagini tali da rassomigliare anche lontanamente ai mononucleati del sangue. In preparati istologici di organi patologici con lesioni vasali sono

riconoscibili nei vasi le cellule endoteliali cadute dai globuli bianchi mononucleati.

A questo proposito, oltre ai miei, sono assai dimostrativi alcuni preparati che il dottor Frugoni della Clinica Medica di Firenze, ebbe la gentilezza di dimostrarmi.

In quei preparati si vede l'intima vasale in parte degenerata e desquamata: fra i globuli del sangue sono nettamente distinguibili le cellule endoteliali cadute dai globuli bianchi mononucleati. Con questo non intendo affatto negare che nelle forme di arterite desquamativa le cellule endoteliali non si trovino in circolo, ma certo esse non hanno nulla a che fare col mononucleato la cui origine e il cui significato anatomico sono stati anche recentissimamente dal Foà nettamente indicati (9).

b) *Struttura del nucleo, del protoplasma e spessore dei mononucleati.*

Un rapido sguardo dato alle figure delle tavole dimostra chiaramente come la struttura del nucleo sia in gran parte legata ai processi di tecnica. Le figure 14, 15, 16, 17, 18, 19 (fissaz. al calore e coloraz. col bleu di metilene o colla miscela triacida di Ehrlich) presentano un protoplasma omogeneo, talora provvisto di granulazioni di grandezza e di aspetto differente, e un nucleo uniformemente colorato con un residuo appena visibile di reticolo cromatico. Al contrario le figure 1 a 13 (fissaz. nella miscela dell'Hermann e coloraz. colla sola pironina o col solo bleu di toluidina) presentano un protoplasma quasi incoloro, ma regolarissimo ne' suoi contorni e il nucleo provvisto di un elegante, delicato e ricco reticolo cromatico, quale difficilmente si può dimostrare in altre cellule. È bene poi notare che i mononucleati piccoli, che secondo la teoria del Patella dovrebbero essere tutti picnotici, hanno invece un nucleo perfettamente conservato e anzi il reticolo cromatico è in molti mononucleati piccoli assai più elegante che non ne' grandi, e in tutti i mononucleati sono in molti casi molto evidenti uno o più nucleoli veri, cioè costituiti da una parte

centrale nettamente acidofila e da una periferica basofila. Non insisto oltre sulla struttura del nucleo poichè basta osservare le figure per persuadersi che tutti i mononucleati, sia piccoli che grandi, e le forme di passaggio non presentano traccia di picnosi.

Anche nel protoplasma Patella sostiene che si possano dimostrare dei caratteri degenerativi, anzi, siccome secondo la sua teoria solo i leucociti a protoplasma fortemente basofilo sarebbero cellule viventi, si comprende che tutti gli altri mononucleati, essendo endoteli morti, debbano essere degenerati. Patella considera come un carattere degenerativo dei mononucleati la presenza delle granulazioni descritte da numerosi autori in questi ultimi anni.

Mi riserbo più innanzi di discutere il significato di quelle granulazioni, limitandomi però ad osservare che molte cellule mononucleate che si trovano fuori dei vasi, ad esempio nella superficie epiteliale dell'intestino, sono provvedute di granulazioni di diversa forma e grandezza, e queste cellule non sono certo endoteli morti perchè anzi sono dotate di movimento ameboide e passano dal villo nei vasi sanguigni. Su questo argomento insisterò nella seconda parte di questa ricerca e mi sarà facile dimostrare che tali granulazioni invece di rappresentare un fatto degenerativo sono l'esponente dell'attività funzionale della cellula. La varietà del nucleo non mi sembra possa avere un grande valore per negare alle varie specie dei mononucleati l'unità istologica. Già i leucociti polinucleati stessi, detti a nucleo polimorfo, presentano innumerevoli varietà nella forma e grandezza del nucleo, pure rimanendo bene stabilito il loro significato anatomico. E' verissimo: i mononucleati grandi presentano i nuclei variamente foggiati, le forme di passaggio pure. Sono invece i linfociti quelli che meno hanno differenza nella forma del nucleo; ma anche altri tessuti hanno delle notevoli varietà morfologiche. L'endotelio vasale, come ha dimostrato il Patella, le cellule migranti del connettivo, che come risulta dalle recenti ricerche del Renaut hanno coi mononucleati del sangue una certa parentela.

Ma l'argomento più importante portato dal Patella come

cardine fondamentale della sua teoria è quello della natura lamellare di tutti i mononucleati che presenterebbero, come l'endotelio da cui derivano, uno spessore minimo. Il Clinico di Siena dimostra la natura lamellare dei mononucleati dall'accartocciamento che essi presentano sui preparati a secco. Secondo il Patella il mononucleato, semplice lamella protoplasmatica, venendo a contatto alla sua periferia coi corpuscoli rossi e coi globuli bianchi polinucleati, essendo assai meno valido, viene da questi pieghettato e accartocciato. Io devo dire che è facile dimostrare come tutti i mononucleati abbiano invece un notevole spessore. Prendendo del sangue e osservandolo direttamente senza alcuna colorazione in una soluzione fisiologica, oppure colorando a fresco, coi metodi comuni, si vede subito che tra mononucleati, focheggiando colla vite micrometrica, e polinucleati non esiste differenza di spessore. Il preteso accartocciamento manca poi quasi sempre anche ne' preparati fissati usando una tecnica opportuna.

Studiando il sangue leucemico, adoperando la fissazione al calore, anche sui più tipici mielociti si può dimostrare l'alone periferico apparentemente rialzato e fortemente tinto, ora siccome i mielociti non sono certo lamelle endoteliali si comprende come l'aspetto che hanno i mononucleati fissati al calore non sia affatto in rapporto allo spessore più o meno grande del protoplasma.

Il Patella dice che è esagerata l'asserzione del Jolly il quale nega al calore la qualità di buon fissatore. Invece le mie ricerche mi portano alle stesse conclusioni del Jolly. Il calore resterà sempre un ottimo metodo per le indagini cliniche, ma non è certamente adatto per dimostrare il reticolo nucleare dei globuli bianchi. Io credo che la *così detta picnosi* descritta dal Patella sia in parte dovuta a quel processo di tecnica. Devo aggiungere che oltre al fissatore, ha un grande valore per la buona conservazione dei globuli, lo strisciamento del sangue sui vetrini. Pure usando il processo di Rosemberg non si possono evitare dei traumi: è per questo, credo, che le cellule del sangue si presentano alterate.

Nei vasi sanguigni dei tessuti fissati si vedono i globuli

bianchi, compresi i mononucleati, perfettamente conservati; ed io ho potuto seguire su tagli in serie un medesimo globulo mononucleato su due o tre sezioni: fatto che dimostra il notevole spessore dei mononucleati stessi.

c) *Il comportamento dei mononucleati in condizioni normali e patologiche.*

Se i monunucleati derivano dall'endotelio vasale, è naturale che essi aumentino quando, per speciali condizioni, i vasi si alterano.

Così Patella interpreta la mononucleosi dei vecchi.

Ma, in verità, le ricerche che io ho fatto non confermano l'asserzione del Patella, fondata sulle conclusioni del Courmont, giacchè io ho trovato poche differenze fra la formola leucocitaria dei giovani e dei vecchi. Altri osservatori sono in piena contraddizione col Patella.

Jolly (10) fin dal 1897, mentre in neonati ha trovato come media 11,7 mononucleati piccoli, 42,2 mononucleati grandi, 2,8 forme di passaggio, e in tutto 56,7 mononucleati contro 43,3 polinucleati; in vecchi da 70-75 anni trovò mononucleati piccoli 4,1, mononucleati grandi 21,6; forme di passaggio 2, in tutto 27,7 mononucleati e circa 72 polinucleati.

Questo autore è in opposizione a quanto afferma il Patella, perchè in neonati trovò 56,7 mononucleati dei quali 42,2 grandi, o endoteli tipici secondo la teoria del Clinico di Siena. Come spiegare quell'enorme sfaldamento nella prima età, e la diminuzione dei mononucleati nei vecchi quando le arterie sono di solito lese?

Dobrovici (11) conferma i risultati del Jolly e trova un aumento dei polinucleati nei vecchi e una proporzionale diminuzione dei mononucleati.

Jolly e Acuna (12) studiarono recentemente la formula leucocitaria in parecchi mammiferi, nella cavia neonata hanno trovato 50 °/o mononucleati grandi e piccoli, nel ratto bianco, nell'adulto, fino 80 °/o di mononucleati piccoli. Questi autori affermano di aver notata nel sangue qualche cellula endote-

liale. Anche dalle mie numerose ricerche non posso escludere che qualche rarissima cellula non possa derivare dall'endotelio.

Takasu (13) ha trovato nei neonati come cifra media 34,2 mononucleati contro 62,9 polinucleati.

Come si vede tutti questi autori anche nei giovani e nei neonati hanno trovato in molti casi una notevole mononucleosi: ciò è in contraddizione colla genesi endoteliale dei mononucleati.

Ma più ancora dei fatti ora ricordati portano un grave colpo alla teoria del Patella i risultati concordi delle ricerche del Crescenzi (14) e del Parodi (15).

Questi autori, studiando la formula leucocitaria negli animali in cui esisteva una fistola toracica, trovarono una notevole diminuzione dei mononucleati piccoli. Tale fatto è troppo eloquente e non ha bisogno di commenti, poichè si capisce facilmente che se i mononucleati derivassero dall'endotelio vasale, la fistola toracica non dovrebbe avere alcuna influenza sulla loro percentuale nel sangue.

Le numerose ricerche che io ho fatto sulla formula leucocitaria in giovani e vecchi mi portano a concludere che il numero dei mononucleati oscilla fra il 28 e il 36 su cento globuli bianchi. La qualità di tali globuli, e cioè le forme piccole, medie e grandi mutano con leggi non costanti: vedremo più avanti il significato di queste variazioni.

Com'è naturale, il Patella portò subito nel campo della Clinica, le sue ardite e nuove concezioni sul significato dei mononucleati.

Secondo il Clinico di Siena un preparato di sangue studiato sulla base dei criteri da lui stabiliti fornisce un mezzo sicuro per diagnosticare lo stato anatomico dell'intima vasale.

Ho già esposto come nei vecchi, ove esiste arterio-sclerosi, non vi sia un notevole aumento dei mononucleati, e come la formola si mantenga pressochè uguale a quella de' giovani, e anzi per la maggioranza degli osservatori si avrebbe una mononucleosi prevalente nella prima età. Già questo fatto dimostra che la mononucleosi non è legata alle condizioni anatomiche dell'intima vasale.

Per le forme morbose, è facile comprendere che se è vera

la teoria del Patella, non si dovrebbe mai verificare una leucopenia a carico dei mononucleati, poichè, non essendo essi generati dagli organi ematopoietici, non devono affatto partecipare ai processi anemici.

L'endotelio vasale in questi casi non dovrebbe dare origine ad una minore esfogliazione, poichè se questa arriva ad un certo limite quando la parete vasale è integra e tutto l'organismo perfettamente sano, dovrà necessariamente aumentare se l'intima vasale cade in preda a processi degenerativi.

Nella mia nota comparsa su « il Tommasi » io ho esposto alcune forme morbose studiate da me e dal D'Amato (16) nelle quali, ***essendovi una sifilide in corso e fatti di arterite diffusa***, si aveva una notevole leucopenia anche a carico dei mononucleati.

Dei casi colà riportati tre sono specialmente significativi, due del D'Amato ed uno mio, poichè se anche gli altri dimostrano la leucopenia dei mononucleati nelle forme anemiche, quei tre dove esiste sifilide, la quale tanto frequentemente è causa dell'arterite, sono decisamente contrari alla teoria del Patella: proprio in questi i mononucleati hanno raggiunte le cifre più basse.

Nella nostra clinica si va studiando la formula leucocitaria negli arteriosclerotici giovani e vecchi. Potrei con facilità riportare i risultati ottenuti, ma tali indagini verranno a suo tempo rese note essendo esse legate ad uno studio complesso sull'arteriosclerosi. In ogni modo posso affermare che fra le condizioni anatomiche dell'intima vasale e i mononucleati del sangue non esiste alcun rapporto. Basti per tutti i due casi seguenti.

P. Ofelia d'anni 17, modista di Parma. Diagnosi cloro-anemia. Esame del sangue: globuli rossi 300000. HB. 30; globuli bianchi 8000. Formola leucocitaria: polinucleati 68,4, quasi tutti neutrofili, un solo eosinofilo, mononucleati 31,6, grandi 10, medi e piccoli 14, forme di passaggio 6.

I. Aminta, anni 50, mendicante di Parma. Diagnosi: Morbo di Banti, arterio sclerosi diffusa. Esame del sangue: globuli rossi 2,700000. Hb. 35. - Globuli bianchi 3200; polinucleati 67,3;

mononucleati 32,7, dei quali piccoli e medi 21,3, grandi 5,1, forme di passaggio 6,3.

Da questi due casi si ricava che, mentre nella cloro-anemica i mononucleati sommavano a 2480 per mm^3, nel caso del morbo di Banti, dove esisteva una notevole arteriosclerosi, i mononucleati erano 1152 cioè molto meno della metà, e questi poi non presentavano caratteri degenerativi.

Conclusioni.

La genesi endoteliale dei mononucleati non è sostenibile per le seguenti ragioni:

1° L'endotelio vasale, pure avendo una certa affinità morfologica con alcuni mononucleati, si differenzia però da essi per la grandezza della cellula e sovra tutto per lo spessore; sperimentalmente alterato presenta delle fasi regressive le quali per nulla ricordano i mononucleati del sangue.

2° I fatti degenerativi invocati dal Patella a sostegno della sua teoria sono in gran parte dipendenti dalla tecnica adoperata. Usando le miscele osmiche si riesce facilmente a dimostrare in tutti i mononucleati, compresi i piccoli, un reticolo nucleare ricco ed elegante. Ciò sta ad indicare che il nucleo dei mononucleati piccoli non presenta mai traccia di picnosi.

3° Le granulazioni dei mononucleati (vedi conclusione, parte seconda) sono l'esponente dell'attività cellulare, non di un processo degenerativo.

4° I mononucleati non sono lamelle, ma hanno un notevole spessore; l'accartocciamento, come lo chiama il Patella, non è l'esponente della natura lamellare, perchè esso si presenta anche nei mielociti usando la fissazione al calore.

5° La formula leucocitaria studiata nei giovani, nei vecchi, in persone sane e in malati con lesioni arteriose, non dimostra alcun rapporto fra mononucleosi e condizioni anatomiche dell'intima vasale. Però non si può escludere che qualche cellula endoteliale si possa riscontrare nel sangue, ma l'errore che essa può portare nella percentuale leucocitaria è affatto trascurabile.

Parte seconda.

Sulle granulazioni dei mononucleati.

È nota la classica distinzione fra leucociti granulosi, o polinucleati, e leucociti non granulosi, o mononucleati (Ehrlich).

Recentemente Wolff e Michaelis, Türk, Levaditi, Rosin e Bibergeil, Shridde, Parodi, Cesaris-Demel hanno dimostrato nel protoplasma di alcuni mononucleati delle granulazioni di varia grandezza, diversamente colorate, e più o meno numerose a seconda delle cellule.

Wolff e Michaelis (17) usando l'azzurro di metilene hanno messo in evidenza nel protoplasma di molti linfociti, nei grossi mononucleati e nelle forme di passaggio delle *granulazioni azzurrofile*, talora rotonde, talora ovalari, variabili per numero da cellula a cellula.

Türk (18) non crede che le *granulazioni azzurrofile* possano in qualche modo venire paragonate a quelle dei polinucleati, perchè l'individualità dei granuli dei polinucleati è bene manifesta, mentre le granulazioni azzurofile risultano poco bene definite. Per Türk esse starebbero ad indicare, più che un prodotto dell'attività vitale del protoplasma, un fatto degenerativo.

Pappenheim, che come è noto riunisce in sola famiglia i mononucleati, oltre ai vari e suggestivi suoi criteri, porta anche a sostegno della sua teoria, il fatto della presenza di tali granulazioni sia nei linfociti che nei grossi mononucleati e nelle forme di passaggio.

Levaditi (19) descrisse nei linfociti della scimmia dei granuli oxifili che chiama granuli X, i quali secondo l'Autore non hanno alcun rapporto colle granulazioni dei polinucleati.

Hirschfeld (*a*) rivistando il lavoro di Levaditi, afferma che i granuli descritti da questo autore non hanno

---

(*a*) Folia hämatologica S. 813 - 1905.

nulla a che fare con quelli di Wolff e Michaelis, e che poi non si possono estendere tali risultati all'uomo, essendovi notevoli differenze fra il sangue dei primati e quello umano.

Schridde (20), col metodo Altmann un po' modificato, ha dimostrato nel protoplasma dei linfociti delle granulazioni minute. Ceconi (21) rivendica a sè tale reperto. Ma com'è noto il metodo di Altmann mette in evidenza i granuli elementari in tutti gli elementi cellulari.

Rosin e Bibergeil (22), che studiarono il sangue con metodi diversi e colla colorazione così detta vitale, confermarono nei mononucleati la presenza dei granuli descritti da Wolff e Michaelis. Essi constatarono il movimento ameboide dei linfociti e trovarono i granuli, non solo nei mononucleati del sangue, ma anche in quelli della milza e delle ghiandole linfatiche.

Parodi (23) conferma l'esistenza di alcuni granuli nei linfociti e ritiene siano l'espressione di un processo secretivo della cellula.

Cesaris-Demel (24), nell'ultimo Congresso dei Patologi in Roma, dimostrò nei grossi mononucleati della cavia un corpo incluso nel protoplasma, il quale assume aspetti diversi a seconda delle sostanze coloranti adoperate.

Essendo l'interessante lavoro del Cesaris-Demel comparso in questo stesso Archivio, non credo necessario riassumerlo; solo ricorderò che il Demel, oltre al corpo trovò nel protoplasma cellulare alcune goccioline di grasso, che il corpo stesso si trova anche nei mononucleati del midollo delle ossa, dove appare meno ricco di sostanza tingibile. Col brillant Kresylblau il corpo si presenta con un fondo violetto provvisto di granulazioni bleu-nerastre, col rosso neutro risulta costituito da due sostanze, una centrale rotondeggiante colorata in rosso bruno, ed una periferica vicina per la tinta all'emoglobina.

L'anatomo-patologo di Pisa esclude che si tratti di un parassita, perchè si trova in tutte le cavie adulte e sane e crede rappresenti una parte differenziata del protoplasma deputata a funzioni per ora sconosciute. Tale corpo non si trova nel sangue dell'embrione e dei neonati.

Discutendo l'aspetto che il corpo assume colle sostanze coloranti Cesaris-Demel dice che con grande probabilità quello che noi vediamo al microscopio non è la struttura preformata del corpo, ma un prodotto dovuto all'azione delle varie sostanze coloranti sui costituenti del corpo stesso. L'Autore dice di aver fatto numerose ricerche di ematologia comparata e di essere riuscito in alcuni rosicchianti a mettere in evidenza un granulo nel protoplasma dei mononucleati che non osa per ora dire se sia l'omologo del corpo trovato nella cavia.

Come risulta da questo breve riassunto delle recenti indagini sui globuli mononucleati, da autori diversi e con metodi differenti sono state dimostrate nei mononucleati, sia grossi che forme di passaggio e linfociti, delle granulazioni grossolane, (Wolff e Michaelis, Türk, Rosin e Bibergeil) e dei corpi voluminosi (Demel). Va qui pure ricordato che anche Wolff e Michaelis hanno visto in alcuni mononucleati dei vacuoli poco colorati, piccoli, rotondeggianti.

Ricerche personali.

Ho esteso con metodi differenti (come ho ricordato nelle brevi note di tecnica) le ricerche su i mononucleati di diverse specie di animali, in prevalenza mammiferi, (uomo, cane, coniglio, cavia, topo bianco, gatto, riccio).

Prima dirò delle ricerche e dei risultati ottenuti studiando i mononucleati della cavia, e poi dei reperti avuti negli altri animali compresi l'uomo.

a) *I globuli bianchi mononucleati della cavia.*

Osservando a fresco, senza colorazione, il sangue della cavia è facile vedere nel protoplasma di molti mononucleati il corpo descritto dal Cesaris Demel, sotto forma di una specie di vescicola più o meno voluminosa sempre nettamente delimitata dal resto del protoplasma cellulare, omogenea, senza alcuna struttura.

Di fronte alle sostanze coloranti si comporta in un modo veramente caratteristico. Usando una soluzione alcoolica di brillant Kresylblau stesa su un vetrino porta oggetti e lasciata essicare e sovrapponendovi una piccola goccia di sangue, il tutto coprendo con un coprioggetti e facendo come consiglia il Demel, una leggiera pressione, osservando, appena allestito il preparato, si vede il corpo incluso nel protoplasma dei mononucleati colorato diffusamente in bleu-violetto in una prima fase, alla quale segue rapidamente una formazione di granuli intensamente colorati che rapidamente aumentano di numero come se la soluzione del colore nel corpo fosse satura e sovrasaturandosi precipitasse. Allora il corpo appare costituito da una sostanza diffusa colorita in violetto e da tanti granuli bleu-nerastri (vedi fig. 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

Adoperando collo stesso metodo il rosso neutro si vedono i corpi, dopo un certo tempo, costituiti da una forma centrale a forma rotonda colorata in rosso-bruno, e da una parte periferica di solito assai più voluminosa, colorata in giallo-verdastro con una tinta molto simile a quella dei globuli rossi (vedi figura 25, 30, 31, 32). Però in qualche mononucleato accanto alla massa tonda, bruno-rossastra centrale si vedono dei granuli colorati (fig. 31).

Qualche mononucleato presenta, trattato col rosso neutro, il corpo con parecchie grosse granulazioni rosso-brune poste nella sostanza giallo-verdastra (fig. 40).

Anche per il rosso neutro l'aspetto descritto del corpo è dovuto all'azione della sostanza colorante.

Infatti, osservando il preparato appena montato si vede che il rosso neutro ha colorato diffusamente e istantaneamente tutto il corpo, anzi alla periferia si notano dei finissimi granuli, in forma di alone, più intensamente colorati (fig. 33). In una fase successiva si vede sotto al microscopio la sostanza colorata portarsi gradatamente dalla periferia al centro, lasciando un alone chiaro nella parte più esterna del corpo, alone che va man mano aumentando di pari passo col riunirsi della sostanza colorata (fig. 34). Quest'ultima si condensa sempre più, si presenta come un corpo centrale, irre-

golare, a contorni bernoccoluti, il quale, più tardi, smussando a poco a poco i propri angoli, diventa perfettamente rotondo (fig. 35, 36).

Le grosse granulazioni multiple che talora si vedono nei mononucleati trattati col rosso neutro si formano collo stesso meccanismo or ora ricordato, (vedi fig. 37, 38, 39, 40).

Nel protoplasma di molti mononucleati provveduti del corpo descritto vi sono delle goccioline splendenti (fig. 25, 26, 38, 39) che si colorano col Sudan III e coll'acido osmico.

Stendendo su un vetrino del midollo osseo e del succo di milza si vedono con una certa frequenza i mononucleati provveduti del corpo. Tali corpi resistono agli acidi e agli alcali, ma perdono poi la facoltà di assumere i colori.

Le mie ricerche sono, come si vede finora, pienamente concordi con quelle del Cesaris-Demel.

Ho già ricordato che il Demel descrive i corpi nei grossi mononucleati. Se si osservano le figure 20, 19, 24, 23, 26, si vede chiaramente che i corpi si trovano nei grossi mononucleati (fig. 20), nelle forme di passaggio (fig. 24), nei mononucleati piccoli (fig. 23). Con questo non voglio dire che costantemente tutti i mononucleati presentino tali corpi, anzi essi variano notevolmente per forma, volume, e numero; resta però bene stabilito che anche nei mononucleati piccoli essi si presentano coi caratteri descritti.

Dalla tavola annessa al lavoro del Cesaris Demel i corpi appaiono tutti su per giù del medesimo volume, benchè l'autore avverta che entro certi limiti vi sono alcune differenze.

Osservando le fig. 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, si vede chiaramente come siano vari per numero e per volume nei singoli mononucleati. La fig. 20 presenta per proprio conto una serie di corpi di varia dimensione. E che anche i più piccoli siano gli omologhi delle forme grosse appare molto probabile dal fatto che fra i piccolissimi e i grossi vi sono tutte le forme di transizione, che tutti i corpi grossi o piccoli hanno veduti a fresco un aspetto omogeneo, e trattati colle sostanze coloranti ricordate si comportano tutti nella stessa maniera caratteristica.

Nella cavia questi corpi vanno soggetti a grandi varia-

zioni, talora si presentano numerosissimi, in quasi tutti i mononucleati, e raggiungono dimensioni voluminose. In una stessa cellula se ne trovano parecchi: due, e talora tre o quattro. Ho già detto che il Cesaris-Demel dice di aver veduto tali corpi nei mononucleati del midollo, con dimensioni presso che identiche a quelli del sangue, ma meno provveduti dei granuli colorati dal brillant Kresylblau, e con un aspetto retiforme col rosso neutro. Cesaris-Demel tende a ritenere che i corpi dei mononucleati del midollo rappresentino una fase iniziale della funzione del corpo stesso. A me pare che il midollo delle ossa non sia il luogo ove il corpo inizia la sua elaborazione.

Il diverso modo di disporsi della sostanza colorata, che ha fatto emettere al Cesaris-Demel quell'ipotesi, si verifica con facilità anche nei mononucleati del sangue circolante. Basta usare soluzioni coloranti più o meno concentrate per avere delle notevoli differenze nel modo di disporsi della sostanza colorata, e d'altronde il meccanesimo con cui avvengono le colorazioni non dà un grande affidamento per dedurre dalla maggiore o minore colorazione stessa lo stato funzionale del corpo. Le forme così diverse per numero e grandezza che si vedono nei mononucleati in circolo, mi pare rendano più probabile l'ipotesi che il corpo si sviluppi e cresca in volume anche nel sangue circolante.

Fissando il sangue col calore, nei mononucleati è facilmente dimostrabile il corpo del Cesaris-Demel, (fig. 27, 28) e appare sotto la forma di un corpo omogeneo o leggermente granuloso, generalmente colorato dal letinte acide; sui tessuti fissati (midollo osseo, milza), ha il medesimo aspetto, e usando i metodi delle doppie colorazioni assume sempre a preferenza i colori acidi e molto si avvicina ai plasmosomi delle cellule ghiandolari. (tav. II fig. 1, 2, 3).

Fra le cellule di rivestimento del villo intestinale, nella cavia, come in tutti gli animali, si trovano numerosi globuli bianchi mononucleati grossi, forme di passaggio, piccoli. Nel protoplasma di questi mononucleati nella cavia si vedono dei corpi più o meno voluminosi, tondi od ovalari, assai vicini per la loro morfologia a quelli dei mononucleati del sangue.

Mi limito ora a constatare tale fatto riservandomi a parlarne più lungamente trattando dei mononucleati dei mammiferi in genere.

Cesaris-Demel studiò l'influenza di speciali condizioni fisiologiche o morbose sul corpo da lui descritto e trovò che esso aumenta notevolmente nella gravidanza e in seguito a salassi ripetuti. Io posso confermare pienamente quanto Cesaris-Demel asserisce: l'aumento dei corpi nelle cavie gravide è talmente considerevole da poter quasi dall'esame del sangue fare diagnosi di gravidanza. In esperienze che vado facendo col Dr. Moruzzi sulle proprietà dei nucleo-proteidi delle ghiandole linfatiche, ho pure notato un aumento dei corpi dei mononucleati nel sangue in seguito alle iniezioni dei nucleo-proteidi stessi. Però dai conteggi fatti, sia nella gravidanza che nelle cavie iniettate coi nucleo-proteidi delle ghiandole linfatiche, ho notato che in parte l'aumento dei corpi è dato dalla leucocitosi a tipo mononucleare che in tali casi si verifica.

Cesaris-Demel non trovò il corpo nei mononucleati dell'embrione, esso comparirebbe secondo questo autore dal settimo al ventesimo giorno di vita autonoma. Io pure ho fatto una tale indagine, e ho veduto il corpo dei mononucleati in piccole cavie al 2° giorno dalla nascita. Però in tali casi il corpo è assai piccolo.

Nei primi giorni ch'io incominciai tali ricerche, benchè messo in guardia delle acute considerazioni del Cesaris Demel mi si affacciò l'idea, già sorta all'inizio al Demel stesso, se il corpo dei mononucleati non fosse per caso un parassita. E tale mi pareva per il suo grosso volume, perchè non mi riusciva, come già al Cesaris-Demel, di trovare forme consimili negli altri animali. Scosse la mia ipotesi parassitaria quel modo di disporsi della sostanza colorata nel corpo, mentre prima sospettava che la parte rotonda centrale colorata dal rosso neutro rappresentasse una specie di nucleo; e feci anzi delle prove coll'ematossilina ferrica per vedere se mi riusciva mettere in evidenza un reticolo cromatico. Ma, com'era prevedibile, le mie ricerche furono vane.

E più ancora insisteva nella ipotesi parassitaria perchè in

alcune cavie, ripetutamente osservate, non mi riuscì di vedere i corpi foggiati allo schema che mi era fatto. Fu solo disegnando un grande numero di mononucleati che io vidi nelle cavie tutta una serie graduale dei corpi ricordati, dai piccolissimi ai più grossi, costituiti nella stessa maniera, sia osservati a fresco, che colorati.

Stabilito questo punto, mi fu facile trovare anche nelle cavie, ove prima non mi era riuscito, il corpo, ma in proporzioni minori per numero e grandezza. È certo che, a parte il fatto bene assodato dell'aumento notevole durante la gravidanza e in seguito all'iniezione dei nucleoproteidi delle ghiandole linfatiche, questo corpo presenta numerose varianti, il significato delle quali sfugge per ora alla nostra interpretazione.

Avrò occasione di dire che tali corpi si comportano come i plasmosomi ghiandolari: il fatto di trovarli anche fra le cellule migranti mononucleate del villo intestinale, indica che essi sono forse deputati a funzioni di nutrizione.

I miei risultati sono una piena conferma delle belle ricerche del Demel; solo che io ho notata la presenza dei corpi, benchè meno voluminosi, anche nei mononucleati piccoli e nei medi e nelle cellule migranti poste fra l'epitelio di rivestimento del villo intestinale. È poi certo che mediante una catena di forme di transizione esiste un assoluto rapporto fra i corpi piccolissimi e quelli più voluminosi. Sulla loro probabile costituzione chimica dirò più avanti.

b) *I globuli bianchi mononucleati dei mammiferi in genere.*

Colorando a fresco il sangue dei mammiferi, compreso l'uomo, col rosso neutro e col brillant Kresylblau, è facile mettere in evidenza in molti mononucleati (grandi, forme di passaggio, medi, piccoli) dei corpicciattoli caratterizzati da grumetti di sostanza colorata, o da più granuli colorati in rosso o in bleu-nero, circondati da un alone chiaro più o meno grande (fig. 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48).

Questi corpicciattoli di forma talora tonda od ovalare sono più o meno numerosi a seconda delle cellule, e dimostrano

differenti dimensioni. Talora è un grano piccolo appena visibile, circondato da un aloncino chiaro (granuli piccoli delle fig. 45, 46), talora appare un po' più grosso e raggiunge in grandezza i comuni plasmosomi delle cellule ghiandolari (fig. 41, 42, 43, 44). Osservando il sangue direttamente senza alcuna colorazione questi corpicciattoli appaiono omogenei sotto forma di goccie brillanti. Seguendo al microscopio le fasi della colorazione si ripetono i fatti già descritti a proposito dei corpi dei mononucleati della cavia.

Colorando col Sudan III anche in questo caso si vedono delle goccioline minute rosse.

Insomma, a parte il volume che è assai più modesto, i piccoli corpi che si trovano nel protoplasma dei mononucleati di tutti i mammiferi si comportano sia a fresco, sia di fronte alle sostanze coloranti come i corpi dei mononucleati della cavia.

Sul sangue fissato e sui tessuti tali piccoli corpi si presentano tondi od ovalari, assumono talora un aspetto vacuolare, sono molto simili ai plasmosomi delle cellule ghiandolari, e perciò li chiamerò *corpi plasmosomici.*

Essi, come quelli della cavia, si trovano anche nel midollo, nella milza, e in qualche cellula delle ghiandole linfatiche.

Da tempo io vado studiando nell'intestino il meccanesimo della funzione cellulare dell'epitelio del villo.

Confermando pienamente i reperti di quanti mi hanno preceduto in tale studio, ho notato disseminati fra le cellule di rivestimento del villo dei mononucleati, i quali per i caratteri del nucleo e del protoplasma, per la loro forma -piccoli, medi, grandi e forme di passaggio- corrispondono pienamente a quelli che si trovano nel sangue.

Che io sappia gli autori che si sono occupati della istologia del villo non hanno studiato i rapporti esistenti fra le cellule migranti dall'intestino *-esclusivamente mononucleate-* e i così detti leucociti non granulosi del sangue.

Nella tavola II -fig. 5, 6, 7, 8- sono disegnate alcune cellule mononucleate del villo poste fra l'epitelio di rivestimento. Sono tolte da preparati di intestino di cane, fissato nella miscela dell'Hermann e colorato colla pironina e verde

di metile. Si vede facilmente che quei mononucleati sono ricchi di forme endoplasmatiche, tonde od ovalari, proprio come i plasmosomi delle ghiandole. Non è raro vedere anche delle goccie colorate in nero dall'acido osmico.

In seguito a numerose osservazioni ho veduto qualche cellula situata con caratteristica disposizione ameboide attraverso la membrana nucleata basale in modo analogo ai leucociti che escono per diapedesi dai capillari sanguigni.

I corpi endoplasmatici non sono *fagocitati*, perchè mai si vedono liberi nel protoplasma delle cellule epiteliali, ma con grande probabilità, sono il prodotto dell'attività vitale della cellula. I globuli mononucleati si vedono poi numerosi nei capillari sanguigni dello stroma. Benchè la Monti (25) abbia visto i mononucleati del villo affatto privi di granulazioni negli animali ibernanti, io in cani digiuni da sei giorni e nei ricci durante il sonno ho trovato i mononucleati del villo coi corpi endoplasmatici. Ciò concorda con quanto il Demel ha stabilito per i corpi dei mononucleati nel sangue della cavia.

E questo fatto non mi sorprende. In molti organi secretivi (rene, pancreas, cellule del villo intestinale ecc.) le forme così dette di secrezione in molti casi aumentano invece di diminuire nel digiuno. Su tale interessante questione ritornerò in un prossimo lavoro, trattando dei rapporti del nucleo col protoplasma.

L'idea già espressa dall'Heidenhain, accettata in parte dal Luciani, che le cellule migranti dell'intestino partecipino scarsamente alle funzioni di nutrizione, od escano, come elementi di rifiuto, nel lume intestinale, non mi pare persuasiva. La perfetta conservazione di queste cellule, la presenza nel loro protoplasma dei corpi ricordati, il fatto caratteristico che solo i mononucleati si trovano nella mucosa intestinale, fanno piuttosto pensare che a queste cellule spetti una funzione speciale nell'assorbimento.

Che fra queste cellule e il sangue vi sia un rapporto ben definito, si comprende facilmente, benchè, ammettendo pure che della letteratura estesissima mi siano sfuggiti dei lavori, gli ematologi non prendano in considerazione tale punto:

solo la Monti per la prima e giustamente afferma che molti leucociti dell'intestino ritornano in circolo per la via vasale.

Già ho ricordato le discussioni tutt'ora esistenti sul significato delle granulazioni trovate dai vari autori nei mononucleati del sangue. Per alcuni, Türk, Patella, specialmente per quest'ultimo, sono l'esponente dei processi regressivi del protoplasma cellulare. Mi pare che a questi autori sia completamente sfuggito il fatto della presenza nella mucosa intestinale, sulla vastissima superficie dei villi, di un considerevole numero di mononucleati a protoplasma ricco di forme granulari e del tutto simili a quelli che si trovano nel sangue.

I corpi plasmosomici sono, con tutta probabilità, un prodotto dell'attività cellulare dei mononucleati, e nella maggior parte degli animali hanno un rigoglioso sviluppo nella mucosa intestinale, benchè si trovino facilmente anche nei mononucleati del sangue. Oltre ai tanti differenti comportamenti dei polinucleati e dei mononucleati questo pure non mi pare privo di significato: che solo i mononucleati hanno colla mucosa intestinale un rapporto diretto.

Un altro particolare va ricordato: il protoplasma dei mononucleati entro certi limiti è suscettibile di ingrandimento. Difatti, osservando i mononucleati dell'intestino, è facile vedere che il volume cellulare è maggiore nei mononucleati ricchi di corpi plasmosomici. Quantunque in gran parte la differenza di volume sia dovuta al fatto che nella mucosa intestinale si trovano tutte le forme dei mononucleati (piccole, medie e grandi) tuttavia in certe fasi della funzione di assorbimento si vedono diminuire i mononucleati piccoli ed apparire in quantità maggiore le forme grandi e le medie ricche di corpi plasmosomici, col nucleo non più grosso di quello dei mononucleati piccoli.

Questo particolare non mi sembra privo di significato: esso avvicina sempre più il mononucleato alle cellule ghiandolari, e forse in parte spiega la grande varietà di volume dei mononucleati stessi: essa sarebbe l'esponente di fasi funzionali differenti di una stessa cellula.

Noto come fra le cellule di rivestimento del villo siano numerosi i mononucleati piccoli, ritenuti per linfociti da

tutti gli istologi che studiarono l'intestino. Sono note le discussioni che si fanno e si van facendo sul potere ameboide dei linfociti.

Molti autori l'ammettono, ricordo fra i recenti, Wolff (26), Jolly (27), Askanazy (28). Schridde (29), Rosin e Bibergeil; altri lo negano assolutamente, come Israel (30) Patella. Non saprei affatto comprendere, senza ammettere la proprietà ameboide, il passaggio dei linfociti attraverso la membrana basale nucleata delle cellule di rivestimento. (*a*).

Qual'è la costituzione chimica dei corpi plasmosomici? Quale il loro significato anatomico?

Dalle ricerche di Overton risulterebbe dimostrato che le cellule viventi si lasciano attraversare solo dalle sostanze solubili nei corpi lipoidi e perciò l'Overton ricava che la membrana cellulare deva essere costituita da uno strato di sostanze lipoidi. Secondo l'Overton la colorazione vitale si avrebbe solo quando il colore usato è solubile nelle sostanze lipoidi. Nelle cellule renali Gurwitsch ha descritto dei vacuoli lipoidi (i quali si anneriscono con l'acido osmico) che avrebbero la funzione di accumulare certe sostanze che dal sangue passano alla cellula.

L'idea dell'Overton che tutte le cellule siano alla loro periferia costituite da sostanze lipoidi è criticata dal Gurwitsch (31) e dal Regaud (32), perchè ad esempio nella cellula renale passano anche sostanze che sono insolubili nei lipoidi.

Circa ai corpi plasmosomici non si può assolutamente ritenere che essi siano costituiti da sostanze lipoidi perchè non anneriscono coll'acido osmico e non sono solubili in etere e in cloroformio. Per il loro modo di comportarsi al calore si avvicinano più alle sostanze proteiche. Ma come si spiega il meccanismo della colorazione? Essa è veramente istantanea, appena avvenuto il contatto fra la sostanza colorante e il sangue il corpo plasmosomico appare diffusamente colorato con una tinta uniforme; in seguito, più o meno rapidamente, la sostanza

---

(*a*) A. Ferrata e G. Moruzzi « Sulla membrana basale delle cellule di rivestimento dei villi intestinali. *Boll. Assoc. Medica di Parma.* N. 9-1905.

colorata si raggruppa in uno o più punti in ammassi più o meno voluminosi.

Come si può interpretare il fatto? O che la sostanza colorante penetrata nel corpo plasmosomico si sciolga fino a che facendosi satura la colorazione o in seguito ad una reazione chimica dia luogo ad un precipitato, o che lo strato superficiale sia costituito da una sostanza nella quale il colorante è solubile, e da ciò la colorazione diffusa alla periferia del corpo, e la parte centrale da altri costituenti nei quali il colore precipita. Ciò sarebbe in armonia colle idee dell'Overton.

Immel ritiene che la colorazione sia dovuta alla acidità dei corpi, e Demel accetta tale conclusione. Io ho cercato con alcuni reattivi di indagare la reazione dei corpi plasmosomici, ma senza risultati.

Concludendo, con tutta probabilità i corpi plasmosomici non sono di natura lipoide, però il meccanesimo della colorazione può lasciare sospettare che lo strato tenue periferico sia costituito dalle sostanze in cui sono solubili i colori così detti vitali, sostanze che, secondo le idee dell'Overton, sarebbero di natura lipoide.

Circa al loro significato anatomico, io li ho chiamati corpi plasmosomici e non plasmosomi, perchè non ho dimostrato la loro origine dalla parte acidofila del nucleo.

CONCLUSIONI.

I - I globuli bianchi mononucleati del sangue presentano nel protoplasma dei corpi rotondeggianti od ovalari di varia grandezza: *corpi plasmosomici*.

II. - Tali corpi osservati a fresco senza alcuna colorazione appaiono omogenei, e solo raramente finamente granulosi.

III. - Colorati a fresco col rosso neutro o col brillant Kresylblau prima presentano una colorazione diffusa, in un secondo tempo la parte colorata tende a riunirsi in ammassi più o meno voluminosi.

IV. - Sono resistenti agli acidi ed agli alcali, ma dopo l'uso di tali sostanze perdono la proprietà di assumere i colori.

Circa alla loro costituzione chimica con probabilità non sono corpi lipoidi, però il meccanesimo della colorazione vitale lascia sospettare che il tenue strato periferico dei corpi stessi possa essere di natura lipoide.

V. - Il numero e il volume di tali corpi è assai variabile, numerosi nei mononucleati dell'intestino tendono a diminuire in circolo. Solo nella cavia per una legge non bene stabilita, pure presentando grandi oscillazioni senza cause apprezzabili, assumono talora in circolo uno straordinario volume. E' certo che aumentano per numero e per grandezza nella cavia gravida e in seguito alle iniezioni dei nucleoproteidi delle ghiandole linfatiche.

VI. - La grande differenza di volume fra i corpi plasmosomici della cavia e quelli degli altri animali lascia ad una superficiale osservazione incerti se gli uni e gli altri abbiano il medesimo significato. Le forme di transizione numerose e graduali dei mononucleati della cavia stessa, il fatto che molte volte anche nella cavia non sorpassano in volume i corpi plasmosomici degli altri animali, il medesimo comportamento di fronte alle sostanze coloranti, rendono l'ipotesi dell'identità morfologica e funzionale di tali corpi assai probabile.

VII. - Nei mononucleati migranti del villo intestinale si vedono nel protoplasma i medesimi corpi coi soliti caratteri. L'identità morfologica, la formula leucocitaria affatto simile, il riscontrare i mononucleati sia nello stroma del villo che nei linfatici e nei vasi sanguigni dimostrano indubbiamente il rapporto fra questi e i mononucleati del sangue.

VIII. - Oltre ai corpi plasmosomici esistono nel protoplasma dei mononucleati delle goccioline di grasso e raramente delle forme granulari minute.

IX. - I corpi plasmosomici dei mononucleati non hanno alcun rapporto colle granulazioni dei leucociti polimorfi; ed è degno di nota il fatto che in condizioni normali non si trovano mai polinucleati fra le cellule di rivestimento del villo intestinale. Anche questo dato porta a concludere che le funzioni dei mononucleati e dei polinucleati siano affatto differenti.

X. - Mentre le granulazioni dei polinucleati sono costanti e variano assai poco per numero e per volume nei singoli elementi, i corpi plasmosomici dei mononucleati presentano grandi variazioni, come accade per i corpi consimili nelle cellule ghiandolari. Col crescere dei corpi intraplasmatici cresce anche il volume della cellula e questo spiega anche in parte la disparata morfologia dei mononucleati. Sul significato anatomico di tali corpi si può ritenere che essi siano un prodotto dell'attività funzionale dei mononucleati. Benchè si trovino nel protoplasma dei mononucleati migranti del villo intestinale essi non sono, come da taluni si ritiene, sostanze inglobate durante il periodo dell'assorbimento, perchè si trovano numerosi quando l'animale è digiuno, sia nel villo che nel sangue.

CONSIDERAZIONI GENERALI.

Non ho accennato che fugacemte alle numerose teorie che si contendono il campo circa al significato anatomico dei globuli bianchi mononucleati.

Per Ehrlich, per il Banti e per il Foà i mononucleati sarebbero parte di origine linfatica, parte di origine midollare, per Uskoff, Pappenheim, Gravitz i mononucleati formerebbero una sola famiglia, così pure per Jolly, Blumenthal, infine per il Patella i mononucleati sarebbero tutti derivati dall'endotelio vasale eccettuati i linfociti veri.

Pappenheim (33) sostiene una teoria unicista la quale però molto si stacca da quella dell'Uskoff e del Virchow. Per l'ematologo di Würzburg tutte le cellule del sangue, globuli rossi e globuli bianchi, derivano da un'unica cellula primordiale (ematogonio, grosso linfocito). Questa cellula per successive trasformazioni dà origine ai progenitori dei globuli rossi -megaloblasti-, ai progenitori dei leucociti granulosi -mielociti- ai mononucleati grossi e alla forme di passaggio da un lato, ai mononucleati piccoli dall'altro.

Per Pappenheim quindi i mononucleati piccoli, i grossi e le forme di passaggio derivano tutti dal linfocito grosso o

ematogonio. Uno degli argomenti per cui il Pappenheim sostiene l'unità dei mononucleati è quello del loro modo di comportarsi colla miscela colorante di pironina e verde di metilé.

Così pure il Pappenheim considera come una prova dell'unità anatomica dei mononucleati la presenza delle granulazioni azzurrofile di Wolff e Michaelis, nel protoplasma tanto dei linfociti, che dei grossi mononucleati e delle forme di passaggio. Blumenthal (34), benchè in certi punti, si allontani dalla teoria del Pappenheim, ritiene però che i mononucleati tutti formino una specie a se.

I recenti ed interessanti lavori della scuola del Banti e del Foà, non mi sembrano decisamente contrari alla teoria del Pappenheim, per la parte che riguarda i mononucleati.

Le concordi ricerche del Crescenzi e del Parodi hanno dimostrato che a fistola toracica aperta, più ancora se gli animali sono anche smilzati, diminuiscono grandemente i linfotici del sangue, mentre i grossi mononucleati e le forme di passaggio si comportano in modo un po' vario e non precisabile.

Il Banti (35) conclude che « i mononucleati e le forme di passaggio non sono linfociti in uno stadio di più avanzata evoluzione, perchè in tal caso l'impedito afflusso dei linfociti in circolo dovrebbe farli sempre diminuire ».

Ora tale affermazione non mi sembra assolutamente probativa, perchè se i grossi mononucleati -non parlo dei medi, perchè secondo la classifica del Banti questi vengono uniti sotto il nome di linfociti ai mononucleati piccoli- e le forme di passaggio -la cui percentuale è anche difficile a confrontare dato la loro scarsità- sono mononucleati medi più maturi, quindi non d'origine diretta dal tessuto linfoide, si comprende come la loro presenza nel sangue dipenda da cause differenti da quelle dei linfociti loro progenitori. Supponiamo che dal dotto linfatico arrivino al circolo i mononucleati giovani: è naturale che colla fistola toracica essi soli diminuiscano. Se si potesse per molto tempo isolare la corrente linfatica dal sangue allora l'asserzione del Banti sarebbe persuasiva, ma come risulta dalle ricerche dello stesso

Crescenzi i linfociti ricompaiono rapidamente nel sangue anche a fistola toracica aperta.

Dalle mie ricerche sui rapporti dei mononucleati del sangue colle cellule migranti dell'intestino appare che non tutti i mononucleati ritornano in circolo per la via linfatica, anzi molti passano nel torrente venoso per le radici della porta. E allora si capisce come l'esclusione della linfa toracica non sia sufficiente a far scomparire tutti i mononucleati.

E' cosa facile a riconoscere che, dal punto di vista morfologico, benchè fra la forma di passaggio e il piccolo mononucleato vi sia una differenza notevole, questa va scomparendo se si osservano le forme intermedie. E così se si volesse fare una distinzione basata sul volume cellulare, si resterebbe molto incerti a definire un limite fra i linfociti e i mononucleati secondo la classifica di Ehrlich. Per questo motivo, benchè con vedute diverse, Jolly, Pappenheim, Blumental, Patella, riuniscono i mononucleati in una sola categoria.

Le granulazioni azzurrofile di Wolff e Michaelis, i corpi descritti dal Cesaris Demel nei mononucleati della cavia, i corpi plasmosomici da me dimostrati in tutti i mononucleati parlano in favore di una stretta parentela fra tutte queste cellule. E qui ricordo che il Türk, criticando il significato delle granulazioni azzurrofile di Wolff e Michaelis, dice che talora si vedono nel protoplasma dei mononucleati uno o due vacuoli poco colorati. Questi io credo siano i corpi plasmosomici da me descritti.

Nè pare privo di significato il fatto di trovare tutta la serie dei mononucleati fra le cellule di rivestimento del villo intestinale; questo comportamento caratteristico (mai come ho detto si osserva in condizioni normali un polinucleato nella mucosa assorbente) parla anche per una identità di funzione dei mononucleati stessi.

Non bisogna però nascondersi che i linfociti delle ghiandole linfatiche, ad onta dei risultati di Rosin e Biebergeil, raramente presentano i corpi plasmosonici, e che col bleu di metile, il loro protoplasma si colora intensamente (Patella). Ma però questo fatto può essere in relazione coll'età dell'elemento (Pappenheim).

15. Parodi, *Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. XXIX, 1905, N. 3
16. D'Amato, *Zeitschrift. f. klin. Medizin.* Bd. 57, Heft. 3. u. 4.
17. Wolff und Michaelis, *Virchow's Archiv* Bd. 171, 1902.
Wolff, *Zeitschrift. f. klin. Medizin*, Bd. 52, H. 3. u. 4.
18. Türk, *Folia hämatologica*, 1904.
19. Levaditi, *Virchow's Archiv*, Bd. 180.
20. Schridde, *Münch. medic. Wochenschr.*, 1905, N. 26.
21. Ceconi, *Münch. medic. Wochenschr.*, 1904, N. 29.
22. Rosin und Bibergeil, *Virchow's Archiv*, Bd. 178.
23. Parodi, loco citato.
24. Cesaris-Demel, *Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. XXIX, 1905, fasc. 4.
25. R. Monti, Le funzioni di secrezione e di assorbimento intestinale studiate negli animali ibernanti. Pavia 1903.
26. Wolff, *Berliner. klin. Wochenschr.*, 1901, S. 1902.
27. Jolly, *Comptes rendus de la Soc. de Biolog.*. 1902, p. 661.
28. Askanazy, *Centralbl. f. allg. Pathol.*, 1905, H. 22.
29. Schridde, *Münch. medic. Wochenschr.*, 1905, N. 39.
30. Israel, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1905, N. 18.
31. Gurwitsch, *Pflüger's Archiv*. Bd. XCI. - s. 71 - 1902.
32. Regaud, *Arch. d'anat. microscopique* - t. VI, fasc. II et III - 1903.
33. Pappenheim, *Folia hämatologica*, 1905, N. 10-11-12.
Id., Atlas der menschlichen Blutzellen. Erste Lieferung. Jena 1905.
34. Blumenthal, *Ann. de la Soc. roy. des. Sciences natur. et médic.* Bruxelles 1904, fasc. 2.
35. Banti, *Archivio di fisiol.* Vol. I, 1904, p. 241.
36. Foà, loco citato.

Spiegazione delle tavole.

FIG. 1 a 13. - Globuli bianchi mononucleati di uomo (grandi, forme di passaggio e piccoli). In tutti è assai evidente un elegante e ricco reticolo cromatico. Anche i più piccoli non presentano traccia di picnosi nucleare. Fiss. Hermann. Colorazione: tuloidina (nuclei bleu). pironina (nuclei rossi).

FIG. 14 a 19. - Globuli bianchi mononucleati. Fissazione col calore. Colorazione: bleu di metile (fig. 14 e 15) triacida (fig. 16-17-18). È facile notare che il reticolo nucleare è pochissimo riconoscibile; il nucleo appare omogeneo, senza struttura.


1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

11.

12.

13.

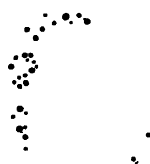
14.

15.

16.

17.

18.

19.

20.

21.

22.

23.

24.

25.

26.

27.

28.

29.

30.

31.

32.

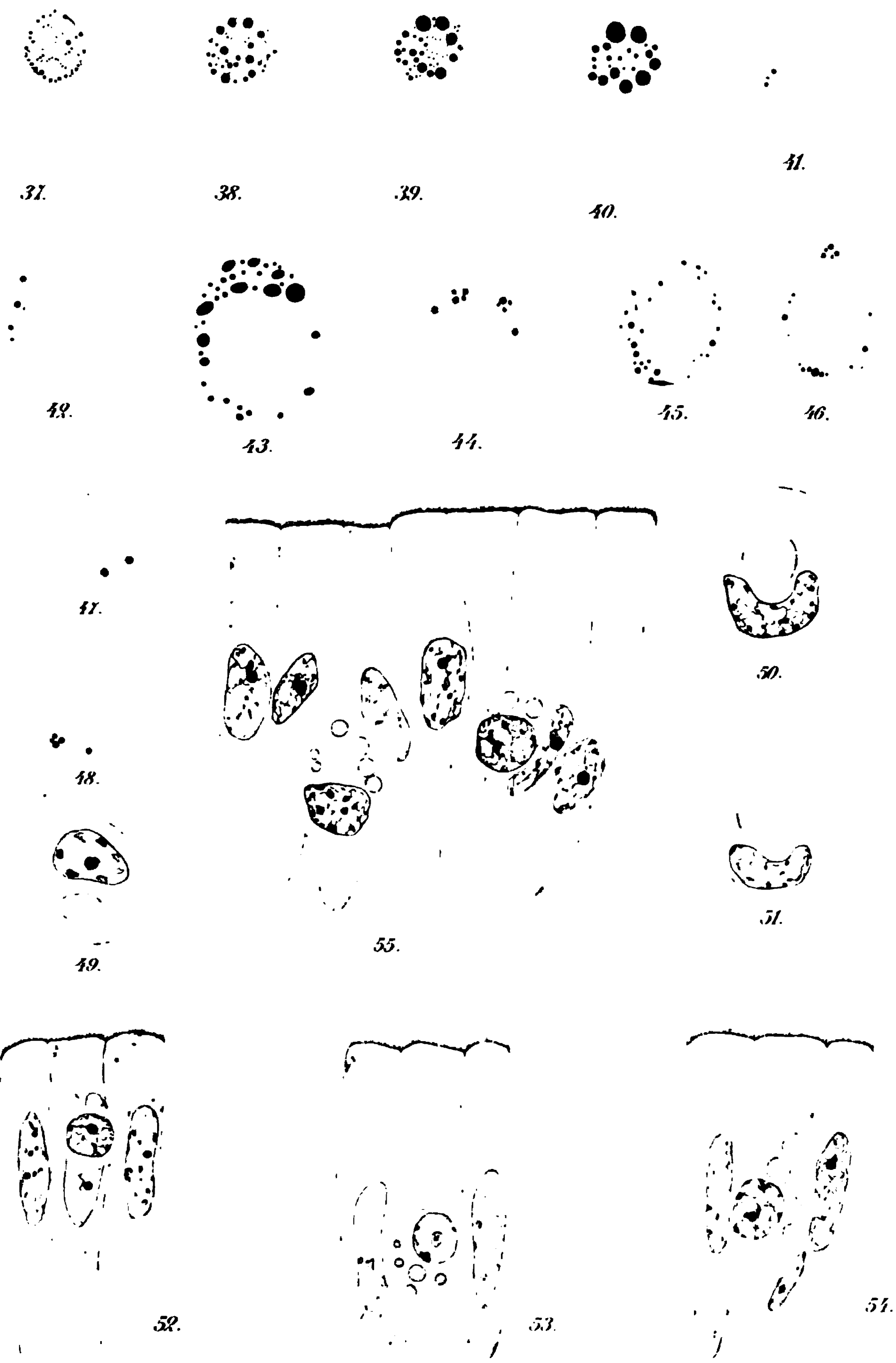
33.

34.

35.

36.

Dr. A. Corti dis.



Dr. A. Corti dis.

Fig. 19 a 26. - Mononucleati del sangue di cavia, piccoli, grandi e forme di passaggio. Essi presentano nel protoplasma i corpi descritti dal Cesaris-Demel, alcuni delle goccie di grasso. Tali corpi si mostrano assai differenti per numero e volume, e fra i più piccoli e i grossissimi si vedono le forme di transizione.

Colorazione a fresco con soluzione alcoolica di brillant Kresylblau.

Fig. 27 e 28. - Mononucleati del sangue di cavia. Fissazione calore. Colorazione bleu di metiline-eosina. Anche in queste cellule il reticolo nucleare non è visibile. I corpi di Demel appariscono omogenei (fig. 28).

Fig. 30 a 40. - Mononucleati del sangue di cavia. Colorazione a fresco con una soluzione alcoolica di rosso neutro. Le cellule presentano i corpi di Demel di forma e dimensione diverse e alcune goccioline di adipe.

Fig. 33 a 36. - Meccanesimo della colorazione fatta col rosso neutro. Mentre in una prima fase (fig. 33) si ha una colorazione diffusa, si segue poi al microscopio il raccogliersi della sostanza colorata in una massa unica centrale rotondeggiante (fig. 34-35-36).

Fig. 37 a 40. - Meccanesimo della colorazione fatta col rosso neutro. In questo caso invece di una massa unica centrale si sono formati parecchi corpiccioli più piccoli.

Fig. 41 a 48. - Mononucleati di varii mammiferi (coniglio fig. 45, 48, uomo fig. 43. 41, 46, gatto fig. 47, cane fig. 44. 42). Essi presentano nel protoplasma i corpi plasmosomici. Tali corpi sono più piccoli di quelli della cavia, ma si comportano in modo identico di fronte alle sostanze coloranti.

Fig. 49-50-51. - Mononucleati del midollo osseo della cavia. Fissazione Hermann. Colorazione pironina e verde di metile. I corpi di Demel appaiono tinti dal verde di metile e appaiono come tipici plasmosomi di cellule ghiandolari.

Fig. 51-52-54. - Cellule epiteliali dell'intestino di cane. Fra queste cellule si vedono dei globuli bianchi mononucleati di dimensioni diverse. Essi contengono i corpi plasmosomici. Fissazione Hermann. Colorazione pironina e verde di metile.

Tutte le cellule furono disegnate con microscopio Koristka, imm. omog. 1/15, oc. comp. 6, tubo 160 mm. Foglio all'altezza del preparato.

Istituto di Patologia Generale della R. Università di Torino
diretto dal Prof. B. Morpurgo

OSSERVAZIONI SULLE FORME MIELINICHE POSTMORTALI

Ricerche del Dott. **ENZO BIZZOZERO**

Tav. X.

Nel Congresso della Società dei Patologi tedeschi tenutosi or sono due anni a Kassel, furono comunicate ricerche di Dietrich e di Albrecht sulle forme mieliniche (Myelinformen) negli organi conservati asetticamente alla temperatura di 37°.

Dietrich sperimentò sopra il fegato, il rene, il cuore e il muscolo psoas. Nel fegato osservò che dopo 24 ore nella più gran parte delle cellule il nucleo è scomparso o ridotto semplicemente ad un ombra, mentre invece la cellula è riempita di granuli e di zolle che si colorano col rosso neutro e si anneriscono coll'acido osmico. Maggior resistenza a questi processi posmortali dimostrano i nuclei delle cellule connettive e dei dotti biliari i quali vanno gradamente distrutti solo dopo due o tre giorni. Tali particolarità si rendono più evidenti trascorso un periodo di 48 ore.

Analoghe alterazioni l'A. descrisse nel rene, nel cuore e nel muscolo psoas, dove pure constatò che la comparsa delle forme mieliniche avviene contemporaneamente alla scomparsa dei nuclei. Basandosi sopra questa coincidenza e su quadri che l'hanno indotto ad ammettere la trasformazione diretta della cromatina uscita dal nucleo in forme mieliniche, afferma che queste derivano indubbiamente dai componenti del nucleo fuorusciti nel protoplasma cellulare e non accenna

alla possibilità che esse abbiano derivazione da altri costituenti della cellula.

Per ciò che riguarda la natura di questo processo, l'A. ritiene che debba ascriversi a trasformazioni molecolari del nucleo e sia indipendente da azione di particolari fermentazioni.

Albrecht, avendo preso in considerazione a tale riguardo un numero maggiore di organi e di tessuti, venne a conclusioni che differiscono in parecchi punti da quelle di Dietrich. Egli afferma che nella costituzione di tutti i citoplasmi entrano dei piccolissimi corpuscoli di sostanze simili al grasso (fettartig) che chiama liposomi. Orbene, secondo l'A. sarebbe precisamente da questi liposomi che prenderebbero origine le forme mieliniche, ed a sostegno di questa sua affermazione egli asserisce di aver potuto seguire una graduale trasformazione dei liposomi in figure mieliniche trattando gli organi per due ore con una soluzione al 5 0[0 di idrato di potassio. Un'altra prova a conforto della sua tesi la rileva dal fatto che nella degenerazione grassa del cuore e del rene le goccioline adipose, che dapprima non hanno alcuna affinità pel rosso neutro, in seguito acquistano la facoltà di tingersi con detto colore. Con questo però l'A. non esclude che alla formazione delle forme mieliniche cooperino anche sostanze uscite dal nucleo e derivanti dalla scomposizione della cromatina o di altri componenti del nucleo. La comparsa delle forme mieliniche entro l'elemento costituisce, insieme alla cromatolisi ed alla carioressi, un sintomo che l'elemento è morto o vicino a morire.

L'A. poi, proseguendo queste ricerche, avrebbe trovato che i tessuti esposti ad una temperatura di 58°-62° perdono la proprietà di produrre forme mieliniche, ma che la riacquistano quando ad essi si aggiunga un estratto in soluzione isotonica di cloruro di sodio o di zucchero di organi mantenuti per 24 ore in termostato. Egli quindi interpreta questi risultati ammettendo che nel primo caso sia andato distrutto il fermento-generatore di forme mieliniche e che nel secondo caso la comparsa di forme mieliniche debba ascriversi all'azione del fermento aggiunto coll'estratto di organi.

Dei lavori di Albrecht ho riassunto solo quelle parti che hanno una stretta attinenza colle ricerche che ora verrò esponendo ed ho invece tralasciato tutto quanto si riferisce alla parte che tali forme mieliniche prenderebbero nella costituzione dei diversi elementi dell'organismo ed al significato funzionale che loro attribuisce l'Albrecht.

Ad onta che la questione delle forme mieliniche postmortali sia stata studiata con molta insistenza dai suddetti autori, ho creduto nondimeno opportuno di ripetere alcune delle esperienze da essi istituite su organi fetali, allo scopo di verificare se anche in questi si formavano le forme mieliniche, come erano distribuite nei varî tessuti, ed eventualmente di risolvere alcuni punti controversi intorno alla genesi di esse. Il materiale fetale offriva il vantaggio di potere essere conservato asettico senza dissociazione dei rapporti fra le varie parti dell'organismo e di poter essere studiato con facilità su un numero relativamente piccolo di sezioni non troppo estese.

Per ciò che riguarda l'epoca in cui le forme mieliniche si rendono manifeste nei tessuti, le mie osservazioni confermano quelle di Dietrich, il quale le riscontrò in discreta quantità già 24 ore dopo la morte. Debbo però a questo proposito osservare che non tutti i tessuti e gli organi, e nemmeno tutte le parti di un medesimo organo si comportano nella stessa guisa. Infatti, mentre, per esempio, nell'epidermide, nell'epitelio di rivestimento della lingua e nella sostanza corticale del rene dopo 24 ore non ci sono ancora forme mieliniche, nella sostanza midollare del rene e nei muscoli striati se ne vedono già in discreta copia. Nelle ore successive le forme mieliniche, dapprima relativamente scarse, vanno gradatamente aumentando di numero e compaiono nella sostanza corticale del rene, sia nell'epitelio dei tubuli e dei glomeruli malpighiani che nel connettivo interstiziale. Questo aumento però non prosegue indefinitamente, ma si arresta dopo un periodo di cui non si può precisare la durata, stante il vario modo di comportarsi dei diversi feti a questo riguardo, ma che ordinariamente è di circa 70-80 ore.

Solo nell'epidermide e nell'epitelio della mucosa della lingua nel maggior numero dei casi non mi fu dato di osservare forme

mieliniche nemmeno dopo un periodo di dieci giorni per la prima e di cinque per il secondo, quando i nuclei degli elementi non erano più colorabili o quasi irreconoscibili.

L'aspetto delle forme mieliniche offre delle particolarità a seconda dei tessuti in cui esse hanno avuto origine.

Nell'epitelio del tubo gastro-enterico, del polmone, nelle cellule cartilaginee si mostrano per lo più sotto forma di gocciole di varia grandezza, a contorni irregolari, sinuosi, che, trattati coi liquidi osmici, assumono tinta bruna, grigia o grigio-nerastra, ma mai raggiungono il nero intenso ed uniforme che caratterizza la reazione del grasso (Fig. 1).

Nel tessuto muscolare invece una parte di esse si presenta in forma di filamenti avvolti a spire più o meno strette, talora regolarissime, di varia lunghezza, il cui asse il più delle volte è diretto parallelamente a quello delle fibre (Fig. 2).

Dopochè ebbi stabilito che il processo di formazione mielinica postmortale è bensì assai diffuso in vari organi e tessuti, ma non si può dire nè generale nè contemporaneo in tutto l'organismo, mi occupai di vedere se esso si svolgesse uniformemente in tutti gli elementi del medesimo organo e rispettivamente in elementi della stessa specie o di specie differente in esso contenuti, e mi persuasi che forme mieliniche si trovano contemporaneamente in elementi connettivi e specifici diversi dello stesso organo, ma che possono mancare completamente in un certo numero degli elementi dell'una o dell'altra specie. Infatti i numerosi esami eseguiti a tal uopo mi hanno dimostrato che spesso, anche dopo 4-5 giorni di permanenza degli organi in termostato, si osservano, accanto a cellule fornite di forme mieliniche, altre le quali non ne contengono traccia alcuna, quantunque presentino segni di alterazione postmortale così avanzata che il nucleo non è più colorabile od è addirittura irreconoscibile. Si potrebbe invero pensare che le cellule le quali al momento dell'esame non contengono forme mieliniche ne avessero contenute in antecedenza, ma ne fossero poi rimaste prive in seguito alla diffusione di esse nel tessuto circostante. Contro tale ipotesi sta però il fatto che non ho mai riscontrato della mielina entro le capsule o nella sostanza fondamentale della carti-

lagine, sebbene in molte cellule di questo tessuto si vedessero delle gocciole mieliniche ed in altre queste mancassero.

Un problema che mi ero proposto sin dal principio di queste ricerche era quello di vedere in quale parte della cellula compaiono primitivamente le forme mieliniche. Come già dissi, Dietrich ritiene che esse derivino esclusivamente dalla distruzione dei nuclei, mentre Albrecht afferma che esse prendono origine sia dal nucleo che dal protoplasma, senza però citare altri argomenti all'infuori di quello della trasformazione di liposomi in forme mieliniche.

Nella massima parte degli organi e dei tessuti da me osservati ho potuto vedere che le forme mieliniche compaiono primitivamente nel protoplasma delle cellule, mentre il nucleo può presentare ancora inalterata la sua forma e la sua colorabilità. I migliori quadri a questo riguardo furono presentati dal tessuto del sistema nervoso centrale e dalla cartilagine ialina, poichè nel primo abbondano gli elementi molto voluminosi e nel secondo risaltano con particolare nettezza i confini tra le cellule e la sostanza fondamentale (Fig. 3).

Nella cartilagine poi, essendo la sostanza fondamentale omogenea ed assai trasparente, ho potuto con sicurezza escludere che in essa esistessero gocciole o filamenti di mielina, e per conseguenza ho avuto un valido argomento per concludere che le forme mieliniche trovate dentro il protoplasma cellulare fossero veramente formate in situ e non immigrate dalle parti circostanti.

Queste osservazioni speciali pertanto non escludono la possibilità di una migrazione di forme mieliniche, sopratutto dalle cellule nella sostanza interstiziale. E questo si comprende facilmente quando si pensi che ad un certo momento la cellula perde la sua consistenza, si disgrega e lascia quindi libere le forme mieliniche nella sostanza interstiziale. Questo fatto si riscontra in particolar modo evidente nel tessuto connettivo dopo periodi relativamente lunghi di conservazione.

Se però ho potuto persuadermi che le forme mieliniche originano in parte nel protoplasma cellulare, sono convinto che alla loro produzione contribuisca anche il nucleo.

Non di rado infatti si osserva in pezzi fissati in liquido di

Flemming e colorati colla safranina, entro al nucleo granuli più o meno numerosi grigio-nerastri, e in altri punti delle gocciole più grosse che occupano tutto o quasi tutto lo spazio delimitato dalla membrana nucleare e che, pel loro contorno variamente sinuoso, si palesano indubbiamente come forme mieliniche (Fig. 4).

Quanto alla natura chimica delle sostanze dalle quali hanno origine le forme mieliniche debbo notare che nei casi in cui, forse, sia per l'età, sia per le condizioni individuali di nutrizione del feto, i tessuti osservati subito dopo la morte contenevano del grasso in forma di goccioline, dopo alcune ore di soggiorno in termostato negli stessi tessuti si vedevano gocciole meno regolarmente sferiche, di cui alcune tinte in rosso, altre in aranciato dal rosso neutro ed infine qualcuna che in parte era giallo pallida ed in parte più o meno intensamente colorata in rosso.

Le figure più belle a questo riguardo mi furono date dal tessuto muscolare (Fig 5). Dilacerando dei muscoli rimasti 24 ore in termostato osservai entro le fibre numerose goccioline di grasso perfettamente sferiche, di varia grandezza, disposte frammezzo alle fibrille primitive, che si scioglievano nell'alcool assoluto e si coloravano in rosso col Sudan III. Colorando invece tali preparati col rosso neutro, vidi spesso accanto a goccioline splendenti che rimanevano incolore, altre a bastoncino, a contorni sinuosi, tortuose, talora clavate o terminate con una piccola sfera colorata in rosso più o meno intenso. Da questi esami con colorazioni elettive per il grasso e rispettivamente per la mielina è risultato che là dove dapprima esistevano molte gocciole di grasso, più tardi si trovano diminuite queste e comparse forme mieliniche ed anche che in una parte di una stessa gocciola si può avere la reazione colorante della mielina, mentre l'altra parte si comporta come il grasso. Non sembra quindi troppo ardito ammettere con Albrecht la derivazione di forme mieliniche posmortali da sostanze grasse contenute nei tessuti.

Per completare queste ricerche volli stabilire se il processo di formazione di forme mieliniche fosse, come afferma Albrecht, dipendente dall'azione di fermenti ed a tale scopo seguii una

tecnica analoga a quella usata dall'Albrecht e che qui brevemente riassumo.

Colle regole dell'asepsi presi 5 piccoli feti di topo che divisi completamente nel senso della lunghezza. Una metà di ognuno di questi feti chiusi in tubetti tappati con sughero e riscaldai a temperatura di 60° per la durata di sei minuti. Con questo procedimento intesi di applicare ai feti l'esperienza di inattivazione dell'ipotetico fermento eseguita da Albrecht. Quindi, da un feto che avevo conservato per 24 ore nel termostato e poi spappolato completamente in una soluzione di cloruro sodico al 0,75 °/₀, estrassi un liquido che versai in tre dei cinque tubi contenenti i mezzi feti riscaldati di guisa che questi ultimi ne restassero completamente ricoperti. Così cercai di ridare al materiale « inattivato » il fermento supposto da Albrecht. Tutti e cinque i tubetti furono messi a temperatura di 37° e tolti per l'esame microscopico dei vari organi dopo 24 e 48 ore. Dopo questo periodo esaminai tanto le parti dei feti « inattivati » quanto di quelli « riattivati ». In tutti gli organi delle due serie dei feti, anche dopo il più lungo periodo di conservazione in termostato, trovai abbondanti goccioline di grasso ma completamente mancanti le forme mieliniche.

Questa esperienza, mentre dimostra come la produzione delle forme mieliniche sia determinata da sostanze che si alterano col calore, non accredita l'ipotesi che tali sostanze siano dei fermenti, poichè coll'aggiunta di succhi di organi nei quali era avviata la trasformazione mielinica postmortale, non si è riusciti a risvegliare questo processo negli organi che avevano subito la temperatura di 60°.

Dopo d'aver eseguito questo esperimento riguardante la natura intima del processo in parola, volli vedere se questo si svolgesse solamente quando fossero osservate le condizioni di asepsi. Raccolsi perciò dei feti, anzichè asetticamente, in scatole Petri infettate con organi di altri animali già putrefatti e li riposi in termostato. Gli organi di essi, esaminati dopo un periodo di 48 ore, dimostrarono forme mieliniche che non differiscono e per numero e per aspetto da quelle riscontrate nelle esperienze precedenti.

Riassumendo pertanto i risultati delle mie ricerche sui feti, mi sembra si possa concludere che:

1. Le forme mieliniche compaiono circa 24 ore dopo la morte dell'animale ed aumentano gradatamente di numero nelle ore successive per un periodo che varia dalle 70 alle 80 ore.

2. La comparsa di forme mieliniche è diffusa nei vari organi e tessuti, ma non è nè generale nè contemporanea in tutto l'organismo.

3. Anche dopo periodi avanzati di conservazione, accanto a gran numero di cellule contenenti forme mieliniche, se ne osservano altre che non ne mostrano traccia, quantunque presentino segni spiccati di alterazione postmortale.

4. Le forme mieliniche offrono aspetti particolari a seconda dei tessuti nei quali hanno avuto origine.

5. Le forme mieliniche originano sia nel protoplasma che nel nucleo.

6. Alla produzione delle forme mieliniche concorrono sostanze grasse precedentemente contenute nei tessuti.

7. L'ipotesi della natura fermentativa del processo di produzione delle forme mieliniche non è confermata, sebbene risulti dimostrato che quel processo viene impedito dal riscaldamento dei tessuti a 60°.

8. La putrefazione degli organi conservati non impedisce la produzione di forme mieliniche.

Spiegazione delle figure

Fig. 1. - Polmone di feto di topo conservato in termostato per 24 ore. Grosse forme mieliniche negli alveoli; altre assai più minute sparse nel parenchima dell'organo. Liquido di Flemming, Safranina.

» 2. - Fibre muscolari della lingua di feto di topo. 48 ore di conservazione in termostato. Filamenti mielinici a spira. Flemming, Safranina.

» 3. - Cellula nervosa del midollo spinale di feto di topo. 24 ore di conservazione. Forma mielinica nel protoplasma. Flemming, Safranina.

» 4. - Cuore di feto di topo. 37 ore di conservazione. Forma mielinica nel nucleo della fibrocellula. Flemming, Safranina.

» 5. - Muscoli della doccia vertebrale trattati a fresco col rosso neutro. Una porzione di ambedue le goccie è incolora, l'altra tinta in rosso.



Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia

Istituto Patologico dell'Università di Losanna
diretto dal Prof. H. Stilling

Dott. G. MIONI

Contributo allo studio dei residui branchiogeni e delle neoformazioni cui danno origine

Durante il mio soggiorno nell'Istituto Patologico della Università di Losanna ebbi agio di esaminare e studiare alcuni casi di neoformazioni d'origine branchiogena, che gentilmente furono messi a mia disposizione dal Prof. Stilling.

Credo cosa non del tutto inutile il darne qualche notizia, data la rarità di tali neoformazioni e l'importanza che può avere lo studio del loro sviluppo per avvalorare alcune delle vedute sull'origine dei tumori.

Roser (1) fu il primo ad affermare che certe cisti del collo, dermoidali o mucose, derivano dai residui di un arco branchiale; qualche anno più tardi Heusinger (2), trattando delle fistole congenite e Virchow (3) di certi ateromi profondi del collo, confermarono tale opinione, che assunse maggior interesse quando Volkmann (4) stabilì che certi carcinomi della profondità del collo si sviluppano da germi epiteliali inclusi in residui di archi branchiali, per cui questo autore diede a tali carcinomi il nome di *branchiogeni*.

Schede (5) crede che i tumori derivanti dai processi bran-

(1) Handbüch der anatomischen Chirurgie. Tübingen 1864.
(2) *Virchow's Arch.*, Bd. 33, S. 179, u. 441.
(3) *Virchow's Arch.*, Bd. 35, S. 208. Die krankhaften Geschwülste.
(4) *Beiträge zur klinischen Chirurgie*, Bd. I, H. 2, 1884.
(5) *Arch. für klin. Chirurgie*, Bd. XIV, S. 1.

chiali debbano la loro formazione, sia ai germi epiteliali rimasti inclusi in seguito all'obliterazione del sinus cervicalis, sia ai residui della seconda tasca branchiale interna rimasti seppeliti per la formazione del segmento faringeo.

Questi tumori, sostiene l'A., non si debbono considerare congeniti essi stessi, perchè il loro sviluppo può farsi anche durante la vita extra-uterina, quando quei germi rimasti non proliferanti fino ad un dato momento, subiscano per una causa qualsiasi una eccitazione che determina il risveglio della loro attività proliferativa.

Samter (1) dopo aver descritto un tumore dei processi branchiali, chiamato da lui « *linfangio-adenocistoma atipico proliferante* di origine branchiogena » propose una classificazione delle formazioni branchiogene; secondo tale classificazione, da una parte sarebbero considerate le formazioni derivanti direttamente dai processi branchiali (resti cartilaginei etc.), dall'altra le formazioni secondarie, a carattere puramente linfatico (cistoigromi congeniti, angio-igromi cavernosi, cisti sanguigne), puramente epiteliale (dermoidi), o misto. Queste neoformazioni secondarie miste secondo Samter, comprendono tutti i tumori propriamente detti: (cistomi proliferanti, encondromi, cancroidi, carcinomi, e teratomi completi).

Kostanecki e Mielecki (2) in un lavoro accurato sulle formazioni d'origine branchiogena, sostengono che la classificazione di Samter è infondata perchè comprende fra i tumori branchiogeni alcuni tumori che non hanno nulla da vedere con i processi branchiali (angiomi cavernosi, cisti sanguigne); questi AA. propongono una nuova classificazione dei tumori branchiogeni, basata sul contenuto e sulla struttura delle loro pareti.

Essi distinguono: 1° I tumori con rivestimento epiteliale semplice, il cui contenuto è il prodotto del corrispondente epitelio. L'epitelio può essere d'origine *entodermica* (cilindrico, vibratile); il contenuto è mucoso; *ectodermica* (simile più o

(1) *Virchow's Arch.*, Bd. 112, S. 170, 1888.
(2) *Virchow's Arch.*, Bd. CXXI, S. 55.

meno all'epidermide, eventualmente con formazioni dermoidi; il contenuto è ateromatoso) o *ento-ectodermica* (in questo caso il contenuto è misto e va da un siero chiaro ad una poltiglia ateromatosa);

2° I residui dei processi branchiali con pareti modificate patologicamente e con contenuto anormale; queste modificazioni secondarie possono essere dovute ad infiammazione (passaggio in ascesso), o a disturbo meccanico delle pareti (eventualmente perforazione della vena giugulare interna) oppure a risvegliata attività dell'epitelio che trasformandosi dà luogo alla formazione di adenomi, carcinomi, etc.; infine, alla combinazione di elementi derivanti da germi branchiali con elementi di tumori sorti nelle vicinanze (linfangiomi).

3° Teratomi.

Questa classificazione ci dà un' idea esatta delle varie neoformazioni che possono derivare da residui branchiogeni arrestati durante il corso della loro evoluzione.

Tali neoformazioni sono rappresentate per lo più da cisti, le cui pareti possono essere rivestite da epiteli differenti, ed il cui contenuto non è che prodotto fisiologico della vita e dell'evoluzione di tali epiteli; tali cisti deriverebbero, secondo Schede dal 2° e 3° processo branchiale, mentre, invece, il 4° processo branchiale, saldandosi incompletamente, darebbe più facilmente luogo alla formazione di fistole congenite. Tali cisti sono situate specialmente sulle regioni laterali del collo, ma furono trovate anche sulla linea mediana; queste ultime sono state da Schede messe in rapporto colle fistole tracheali.

Anche le formazioni d'origine branchiogena, come ogni altra parte dell'organismo, possono subire delle trasformazioni, in seguito a processi patologici diversi, che ne complicano le varietà all'infinito.

Così, per il rivestimento epiteliale delle pareti, o per la presenza di cellule epiteliali frammiste al pus, si può risalire al concetto diagnostico di cisti branchiogena suppurata, in luogo di quello di ascesso del collo; così, alcune cisti così dette sanguigne, considerate da qualche autore come ente patologico distinto, non sono altro che cisti branchiogene le cui pareti durante lo sviluppo hanno usurato quelle di qualche

vaso; di modo che possono contenere dei coaguli o del sangue liquido; così, infine, alcuni tumori di natura dermoidale, cistica o adenoide trovano, come ha suggerito giustamente Zahn, la spiegazione della loro origine nell'alterato sviluppo di taluni degli elementi che compongono le pareti delle cisti branchiogene.

I carcinomi branchiogeni, descritti la prima volta da Volckmann (1), poi da Brunhs (2), Quarrey Silcock (3), Regnault (4), Reverdin et Mayor (5), mostrano, sia per la maniera del loro sviluppo che per i loro rapporti cogli organi vicini, caratteri simili a quelli degli altri tumori dei processi branchiali.

Più rari delle cisti branchiogene, se ne conta tuttavia un certo numero nella letteratura.

Ben più rari sono altri tumori, derivanti pure da residui degli archi branchiali; intendo parlare di tumori contenenti masse cartilaginose, che talvolta conservano i caratteri della cartilagine embrionale, altre volte possedono i caratteri della cartilagine adulta.

Queste neoformazioni, comuni nella vicinanza delle orecchie hanno il più delle volte l'aspetto di una verruca; sono costituite da un nocciolo cartilaginoso, di forma varia, ricoperto da cute normale.

Talvolta sono bilaterali, ma possono trovarsi anche da un solo lato. Esse si accompagnano spesso a malformazione delle parti derivate dal primo arco branchiale (gola di lupo, labbro leporino).

Molto più rari nelle regioni laterali del collo, questi tumori cartilaginosi sono situati il più delle volte in modo singolarmente superficiale; li troviamo in corrispondenza del margine anteriore del m. sterno-cleido-mastoideo; rarissimamente si associano a fistole del collo.

---

(1) *Centralblatt für Chir.* IX. 4, S. 49, 1882.
(2) *Beiträge zur klinischen Chirurg.* Bd. 1, H. 2. 1884.
(3) *British medical Journal. March* 19, 1887, pag. 620.
(4) *Arch. für klin. Chirurgie*, Bd. 35, S. 50.
(5) *Revue médicale de la Suisse Romande*, VIII, pag. 162.

Differenti sono le opinioni degli Autori per stabilire da quale arco derivino.

Heusinger crede che tutti gli archi viscerali possano dar luogo alla formazione di un tumore cartilaginoso, quando una porzione della cartilagine embrionale che li costituisce non abbia compiuta la sua evoluzione, e si sia sviluppata solamente in un'epoca ulteriore. Nello stesso senso si manifestano Poirier, Retterer (1), come pure Broca (2).

I casi di resti cartilaginei congenitali nella regione del collo, ho già detto, sono molto rari; nella letturatura ne troviamo citati ed illustrati solamente tredici.

Buttersach (3) riferisce di sette casi; uno di questi, esaminato personalmente da lui consisteva in due tumoretti, simmetrici, situati sul lato esterno della porzione sternale del m. sterno-cleido-mastoideo, ed accompagnati da un'appendice auricolare e da una malformazione della cartilagine tiroide; questo caso è analogo a quello trovato da Duplay (4).

Santesson (5) estirpò una cartilagine della stessa natura; Manz (6) potè osservare fra lo sterno-cleido-mastoideo e la pelle un corpo cartilaginoso ed anche in parte ossificato.

Zahn (7) riferisce di tre casi osservati personalmente e ricorda, oltre a quelli di Buttersach, i due di Max Schultze (8) e di R. Virchow (9).

Il primo di questi fu trovato nel cadavere di un bambino di 3 settimane, con doppia gola di lupo ed appendice auricolare bilaterale; il secondo su di una cisti degli archi branchiali in corrispondenza al suo margine interno in vicinanza

---

(1) *Bulletin de la Société anatomique de Paris* 1889, Sér. V, T. III, pag. 338-344.

(2) *Bulletin de la soc. Anatom.*, S. V, T. III, pag. 385-386.

(3) *Virchow's Archiv.*, CVI, pag. 206-208.

(4) *Archives générales*, Serie VI, 1875, Vol. XXV, pag. 84.

(5) *Hygiea*, Vol. XV, pag. 634.

(6) *Billroth Lücke*, XXXIV, pag. 46, 1880.

(7) *Virchow's Arch.*, Bd. CXV, pag. 47.

(8) Bd. XX. S. 378, 1861.

(9) *Virchow's Arch.*, Bd. 35, pag. 208, 1866.

della carotide; consisteva in una placca dura, cartilaginea; la cartilagine era reticolare come quello dell'orecchio.

Il Prof. Stilling trovò spesso nelle vicinanze del ganglio intercarotideo del cavallo un nocciolo osseo che probabilmente ha un'origine branchiogena.

Infine Bidder (1) ci dà il 13° caso; interessante perchè il tumore relativamente grande si trovava in un bambino di pochi mesi; questo tumore cresceva lentamente di volume; all'esame microscopico mostrò la struttura di una cartilagine reticolare.

Assieme ad alcuni altri casi di formazioni branchiogene, che descriverò in seguito, io potei esaminare ancora un caso di tumore cartilaginoso sottocutaneo della regione del collo.

Questo tumoretto fu estirpato ad un bambino di otto mesi, che non presentava alcuna altra anomalia di sviluppo; era andato sviluppandosi lentamente, fino a raggiungere l'aspetto attuale, aumentando il suo volume circa della metà.

Ovalare, schiacciato in senso trasversale, della grossezza di un fagiolo; ricoperto da pelle aderente, munita di fine peluria.

Le dimensioni del tumore sono le seguenti: lunghezza totale cm. 2,4, dei quali 1,4 appartengono alla porzione del tumore che sporge sul livello della pelle circostante, 1 cm. appartiene alla porzione che si approfondisce nel tessuto sottocutaneo e nel muscolo sterno-cleido mastoideo; la larghezza del tumore è di cm. 1,8; lo spessore di 0,6 cm.

Comprimendo fra due dita tale tumoretto si avverte la sensazione di un corpo duro, situato nella sua parte centrale.

Infatti avendo praticata un'incisione sull'asse longitudinale del tumore si può osservare ad occhio nudo che la superficie di sezione si compone di un involucro cutaneo, di spessore

(1) *Virchow's Archiv* 1890, Bd. XX, pag. 194.

uguale a quello ordinario della pelle del collo; di un tessuto connettivo sottocutaneo abbastanza spesso e di un nocciolo centrale bianco splendente, allungato secondo l'asse del tumore; si può con facilità giudicare tale nocciolo composto di tessuto cartilagineo.

Ad una osservazione più accurata si può vedere che tale nucleo cartilaginoso è diviso in due porzioni separate tra loro da un tratto sottile di tessuto connettivo; la superiore appartiene alla porzione del tumore che sporge dal livello della superficie cutanea; è più grossa, coll'estremità superiore arrotondita; l'inferiore più sottile appartiene alla porzione che si approfondisce nello spessore dei tessuti sottocutanei.



Ambedue questi nuclei non hanno la superficie liscia, ma verrucosa, provvista di piccole bozze che fanno salienza.

Fissato il pezzo, dopo averlo incluso alla celluidina, ne feci numerose sezioni che colorai secondo differenti metodi: all'emallume ed eosina, o al carminio boracico o al liquido di Van Gieson o al carminio allume e liquido di Weigert per le fibre elastiche.

All'esame microscopico di tali sezioni si osserva l'involucro cutaneo completamente normale provvisto di numerosi follicoli piliferi, ghiandole sebacee e sudoripare.

Al disotto dell'involucro cutaneo si vede uno strato di tessuto connettivo lasso, sostenuto da sepimenti fibrosi compatti, simili a quelli del cuoio capelluto; tali sepimenti partono dalla faccia profonda del derma e dopo avere circonscritto numerose piccole loggie ripiene di cellule adipose, dirigendosi verso l'interno si impiantano direttamente su di un tessuto analogo al pericondrio che avvolge i nuclei cartilaginei, o piegando leggermente si continuano con dei fasci di tessuto fibroso che fanno a rivestimento concentrico a tale pericondrio.

Il pericondrio, assai spesso, è composto di numerosi strati fibrosi concentrici, provvisti di vasi; è meno compatto dal lato della cartilagine dove si possono meglio distinguere le serie di giovani cellule che lo compongono, cellule, che in-

sensibilmente andando verso l'interno, acquistano i caratteri delle cellule cartilaginose.

Tale pericondrio riveste la cartilagine in tutte le sue anfrattuosità, accompagnato da vasi che si spingono verso l'interno.

Le cartilagini centrali appaiono composte di un bel tessuto cartilaginoso reticolato.

Nell'interno di tali cartilagini esistono parecchie cavità ripiene di tessuto connettivo ben vascolarizzato, che in parte tappezza le pareti della cavità analogamente al pericondrio osservato sulla superficie esterna, in parte riempie la cavità stessa con i suoi fasci che si intrecciano lassamente.

Accanto a queste cavità più grandi se ne osservano altre di minori, situate nello spessore della cartilagine e provviste quasi unicamente di un vaso.

Vicino ad una di queste cavità si osserva un isolotto di cartilagine che non ha una costituzione uguale a quella della cartilagine che lo circonda; le cellule che lo compongono sono più piccole e non hanno una capsula ben distinta.

Il resto delle masse cartilaginee è composto di cellule cartilaginee di dimensioni, forma ed età differenti. Verso la periferia, dal lato del pericondrio e verso i margini delle cavità descritte sopra, si vedono numerose piccole, giovani cellule circondate in numero di due, tre ed anche quattro, da una sola capsula splendente; nel centro invece stanno le cellule più adulte, meglio differenziate, provviste per lo più di una capsula ciascuna, o di una capsula ogni due.

Le capsule sono rilucenti e relativamente sottili.

In sezioni colorate col metodo Weigert, oltre al reticolo elastico di cui è provvisto il derma, che accompagna i fasci del connettivo sottocutaneo, si mette in evidenza un finissimo reticolo situato nella sostanza intercellulare cartilaginosa; esso è più manifesto alla periferia delle placche cartilaginee dove si continua colle fibre elastiche del pericondrio.

Prima di terminare, devo far ancora menzione di alcuni isolotti di tessuto cartilagineo giovane separati dalle placche cartilaginee da pochi fasci di tessuto pericondrale.

Non ho potuto stabilire se si tratta di nuovi nuclei di

proliferazione o di piccole protuberanze della cartilagine separate dalla massa centrale in sezioni successive.

Sarebbe importante di poter determinare se tali germi cartilaginosi, rappresentanti residui di archi branchiali, si accrescano lentamente o se possano svilupparsi rapidamente raggiungendo un volume considerevole e costituendo quindi dei veri encondromi.

Nei varî casi citati dai differenti autori pare abbia avuto luogo un lento, ma continuo e regolare sviluppo.

Il caso di Santesson, quello di Bidder, il primo dei casi di Zahn e quello che ho descritto deporrebbero in questo senso; nel terzo caso di Zahn pare che il tumoretto si sia accresciuto specialmente all'epoca della pubertà.

Zahn dice che non si può affermare con sicurezza che i resti cartilaginei branchiogeni possano dar luogo a degli encondromi; questa opinione di Zahn non mi pare del tutto giustificata.

Il secondo caso di formazioni d'origine branchiogena che mi fu dato di esaminare consiste in una voluminosa cisti della regione laterale del collo.

Alla descrizione anatomo-patologica farò precedere un riassunto della storia clinica che mi pare degna di interesse:

L. M. donna di 35 anni.

Precedenti ereditari di nessuna importanza; fino dai 16 anni soffre per un gozzo, che di tanto in tanto riesce a far diminuire di volume mediante frizioni di un'unguento.

A 20 anni la paziente si accorge, dopo aver sofferto molto mal di denti, di una piccola tumefazione, dura, indolente, delle dimensioni di una nocciola, situata nella regione sottomascellare destra. Tale tumefazione si accrebbe lentamente, ribelle a qualunque frizione e cataplasma, divenendo tesa, elastica, fluttuante, tanto che un medico arrischiò un'incisione dando esito ad una quantità considerevole di liquido denso come del pus, del colore del caffè latte.

L'incisione si chiuse bene, ma in capo ad un paio d'anni la tumefazione si era riformata, in modo da richiedere una nuova puntura. Così si riprodusse e fu incisa cinque volte: impiegando circa 2 anni ogni volta, per raggiungere il volume di un uovo d'oca.

L'ultima puntura venne fatta circa due anni fa; da quel mo-

mento la tumefazione riprese il suo lento accrescimento, senza molestare la paziente, fino a due giorni fa, quando apparvero dei dolori che partendo dalla tumefazione s'irradiano verso le orecchie ed il mascellare inferiore.

La paziente non ha febbre, ma perde l'appetito ed il sonno. Aumentando i dolori l'ammalata si decide ad entrare nell'Ospitale.

Esame generale: di scarsa importanza.

Esame locale: La regione laterale destra del collo è occupata da una grossa tumefazione, di forma ovalare, a limiti abbastanza netti che vanno da 2 cm. all'infuori della linea mediana del collo fino al margine esterno del m. trapezio; in alto spingendosi fino al lobulo dell'orecchio, in basso discendendo fino alla clavicola.

La pelle che ricopre tale tumefazione è normale tranne che alla sua porzione inferiore-esterna dove è arrossata ed infiltrata; in tale regione si nota una cicatrice lunga circa 2 cm.

Alla palpazione vengono confermati i limiti stabiliti all'ispezione; la pelle scorre liberamente sulla tumefazione, meno che sulla zona infiltrata. Si constata una certa mobilità del tumore nel piano orizzontale; minore in quello verticale. Esiste una netta fluttuazione.

Il tumore scorre sul mascellare inferiore; non presenta rapporti intimi col laringe. Al laringoscopio si trova l'epiglottide con qualche placca di necrosi. Le corde vocali sono leggermente deviate a sinistra.

Operazione. (Prof. C. Roux).

Una lunga incisione viene fatta secondo l'asse longitudinale del tumore; vengono tagliati successivamente la pelle. il connettivo sottocutaneo. il m. pellicciaio e lo sterno-cleido mastoideo, che pare infiltrato.

Sotto lo sterno-cleido-mastoideo compare la parete del tumore, che durante le manovre fatte per isolarlo, si lacera, dando esito ad una grande quantità di liquido denso, giallo-grigiastro.

Si allarga il foro fatto nella capsula per facilitare l'esito del pus: quindi si irriga la cavità; si può allora constatare che la capsula è molto sottile, lucente. aderente ai grossi vasi del collo, che fanno rilievo sul fondo.

La capsula non è uniformemente liscia, ma presenta dei pilastri che si intrecciano sulle sue pareti.

Si isola lentamente la capsula prima di tutto dai vasi carotidei, ciò che riesce facilmente; poi dagli altri organi ch'essa tappezza. dal margine anteriore del trapezio e degli scaleni.

Si nota un piccolo peduncolo, terminante a cul di sacco, che si dirige verso l'osso ioide.

La cavità viene zaffata con garza iodoformica. Chiusura completa della piaga al XII° giorno.

Dopo estirpata, tale cisti si presenta della grandezza di un uovo di gallina; la capsula è molto sottile, lucente dal lato interno, dove si osservano dei fasci di fibre che fanno rilievo; il colore è roseo, con riflessi d'ambra.

Un pezzo della parete di tale cisti viene fissato al sublimato ed incluso alla paraffina; le sezioni furono colorate secondo metodi diversi.

All'esame microscopico si osserva che la parete della cisti è tappezzata nel suo lato interno da un epitelio pavimentoso stratificato che riposa su di un corion sottile, infiltrato di piccole cellule rotonde con poco protoplasma, aventi la parvenza di linfociti; alcune di queste cellule si spingono fra le cellule epiteliali.

Al disotto del corion si osserva uno strato di tessuto connettivo lasso che racchiude parecchi vasi a pareti sottili, larghe. Nella sua parte esterna la parete della cisti è formata da qualche strato concentrico di fasci fibrosi compatti.

Nello spessore del corion e nel tessuto congiuntivo lasso, che gli sta sotto, si osserva qualche piccola emorragia.

Finalmente in qualche porzione il tessuto connettivo lasso posto fra il corion e l'involucro fibroso esteriore, si trova sostituito da un tessuto linfatico, assai ricco di vasi, separati fra di loro da sepimenti un po' spessi, completamente infiltrati di linfociti. Non mi fu possibile di mettere in evidenza nelle sezioni esaminate, la presenza di cellule polinucleari o di altri elementi caratteristici di un processo infiammatorio.

L'esame microscopico di tale cisti, unito alla storia clinica, porta facilmente alla diagnosi di cisti branchiogena.

Sarebbe interessante di poter stabilire il momento eziologico che ha prodotto il risveglio proliferativo dei germi dai quali trasse origine; ma, come in genere per la massima parte dei tumori, anche per questo, il momento eziologico resta oscuro.

Il terzo caso che potei esaminare consiste in un carcinoma di origine branchiogena.

Si tratta di un uomo di 60 anni, che da un anno aveva notato una piccola tumefazione, dura, a limiti netti, sul lato sinistro del collo.

Questa tumefazione andò crescendo insensibilmente fino a raggiungere il volume attuale senza causare alcun disturbo al paziente che ha continuato a mantenersi in ottime condizioni di salute.

All'esame del malato si nota infatti sulla regione laterale sinistra del collo una piccola tumefazione del volume d'una noce, di forma irregolarmente arrotondita, la cui parte più elevata si trova a due dita al disotto dell'angolo del mascellare inferiore, un dito più avanti del margine anteriore del m. sterno-cleido-mastoideo.

Palpando si rimarca che i limiti di tale tumore posteriormente si perdono sotto il m. sterno-cleido-mastoideo; in alto invece si avverte la presenza di un cordone duro che si dirige verso il margine del mascellare.

I limiti profondi non possono essere determinati con precisione; ad ogni modo si può seguire il tumore fino al livello dell'angolo carotideo.

La consistenza del tumore è dura; la sua superficie sembra irregolare. Il tumore è abbastanza mobile nel piano orizzontale, fisso in quello verticale.

La pelle che lo ricopre è meno mobile e difficilmente si lascia prendere in pieghe.

Non vi è dolorabilità. Negativo l'esame della bocca e della laringe.

Operazione. (Prof. C. Roux). Parellelamente al tragitto della carotide viene condotta un' incisione lunga circa 12 cm., che passa sulla parte più sporgente del tumore.

Il m. sterno-cleido-mastoideo, infiltrato, viene sezionato parzialmente, per allargare il campo operativo.

Messo allo scoperto il tumore, si nota ch'esso presenta una parte centrale ombellicata e poco resistente; essa si rompe senza sforzo e permette di constatare che il centro del tumore è rammollito, trasformato in una poltiglia giallo-grigiastra.

L'estirpazione del tumore in totalità riesce laboriosa. La carotide non è inglobata, ma lo è invece la giugulare,

che deve essere resecata per la lunghezza di parecchi centimetri.

Estirpato il tumore, si zaffa e drena la cavità; la pelle viene suturata con del crine di Firenze.

La ferita guarì completamente dopo 20 giorni e fino a 4 mesi più tardi non apparve alcun sintomo di recidiva.

All'esame macroscopico del tumore dopo l'estirpazione si osserva ch'esso presenta le dimensioni di una grossa noce; la forma ne è ovoidale; la consistenza dura, la superficie irregolare. Verso il polo superiore si nota la presenza di un peduncolo di 1,5 cm. circa di lunghezza, che termina ad una piccola massa di sostanza che appartiene alla ghiandola parotide.

Dopo aver sezionato longitudinalmente il tumore si vede ad occhio nudo che ai lati del peduncolo stanno due masse di forma ovoidale, simili a due gangli linfatici, riuniti al resto del tumore da connettivo lasso; al disotto del peduncolo la massa del tumore si allarga considerevolmente.

Essa pare costituita da un tessuto più compatto alla periferia che al centro, dove si nota ch'esso è in parte disgregato. Alla periferia invece si osservano numerosi fasci di fibre connettive che dopo avere rivestito a guisa di capsula il nucleo centrale in via di rammollimento e di avere circoscritto alcuni altri nuclei più piccoli ancora compatti, si spingono radialmente circoscrivendo dei piccoli spazi ripieni di tessuto adiposo o costituendo dei sepimenti cui prendono inserzione dei grossi fasci di fibre muscolari.

Dopo aver fissato ed incluso alla celloidina il pezzo, ne feci delle sezioni in serie, che colorai secondo metodi differenti.

All'esame microscopico constatai che la gran massa del tumore è costituita da un tessuto fibroso compatto, i cui fasci limitano di tratto in tratto, specialmente verso la periferia, alcune areole piene di cellule adipose o di cellulare lasso. Verso il centro del tumore si notano numerosi nidi carcinomatosi di forma e grandezza varia, irregolarmente rotondi, ovoidali o piriformi, separati gli uni dagli altri da setti connettivi e composti di cellule pavimentose di differenti dimensioni, ma per lo più assai grandi, alcune in via di

cheratinizzazione. Frequentemente si incontrano delle cellule giganti.

La membrana basale è scomparsa ed in alcuni punti del tumore si nota un'infiltrazione di cellule carcinomatose fra i fasci connettivi. Ugualmente si mettono in evidenza alcuni focolai di infiltrazione parvicellulare, che avvolgono specialmente alcuni nidi carcinomatosi di data più antica, posti verso il centro della massa del tumore e già in via di disgregazione.

La vascolarizzazione del tumore è scarsa; solamente verso la periferia si incontra la sezione di qualche vaso, le cui tuniche paiono normali, salvo l'intima che è leggermente inspessita.

Si incontra pure alla periferia del tumore la sezione di grossi fasci muscolari che s'impiantano sullo stroma connettivale del tumore; questi fasci muscolari sono separati da sepimenti connettivi infiltrati di piccole cellule rotonde e di cellule epiteliali di recente formazione.

Dei due grossi gangli linfatici situati ai lati del peduncolo, uno è quasi completamente infiltrato di cellule carcinomatose, l'altro meno; si distinguono nettamente alcuni follicoli che risaltano sul resto del parenchima.

Verso la periferia del tumore, fra i fasci fibrosi, si incontrano pure dei fasci di fibre nervose. Infine in sezioni colorate col metodo di Weigert sono messe in evidenza numerose fibre elastiche disposte in plesso attorno ai vasi, od in fine reticolo fra le fibre dello stroma connettivale.

Dall'esame di questo tumore appare chiaramente trattarsi di un carcinoma ad epitelio pavimentoso stratificato, che si deve considerare indubbiamente d'origine branchiogena, dato il sito in cui lo si rinvenne ed i rapporti che aveva cogli organi vicini.

Mi sia permesso di esprimere i miei vivi ringraziamenti al chiarissimo Prof. Stilling per l'ospitalità concessami nel suo istituto e per i consigli di cui mi fu largo durante il compimento di queste ricerche.

Losanna, Marzo 1906.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 14.

Istituto di Patologia Generale della R. Università di Genova
diretto dal Prof. L. Griffini.

Dott. **M. SEGÀLE**, *assistente*

SULL'ABLAZIONE DELLE TIROIDI E DELLE PARATIROIDI

NOTA PRIMA

Da quando il Vassale ebbe dimostrato gli effetti della ablazione delle paratiroidi, è rimasto dubbio quanto dei complessi fenomeni che si osservano nella ablazione contemporanea e completa delle tiroidi e delle paratiroidi sia dovuto a ciascuno di questi organi: se esistano e quali siano i loro eventuali rapporti di correlazione funzionale.

Non mi dilungo nel riassumere la letteratura su questo argomento, ampiamente esposta in numerose pubblicazioni che hanno successivamente in un modo più o meno esatto chiarito circostanze accessorie al tema che mi son proposto, e vengo subito ai lavori di Lusena e Gley, che hanno per primi e con maggior copia di dati ammessa una stretta correlazione funzionale tra questi organi.

Il Lusena ritiene che la presenza della tiroide accentui i fenomeni paratireoprivi e la estirpazione li attenui. La paratiroidectomia sarebbe mortale in 3-5 giorni; la tiroidectomia e paratiroidectomia in 12-15: nel primo caso si avrebbe tetania acutissima; nel secondo una forma speciale, detta dall'autore cachessia, con scarsi o mancanti attacchi convulsivi, progressivo deperimento e morte. Il Gley ritiene che con la estirpazione delle paratiroidi le tiroidi cessino di funzionare ed a ciò sia dovuta la speciale sindrome osservata.

La questione, oltrechè di importanza notevole per la dot-

trina, ha pure valore pratico: rimane fino ad oggi dubbio qual significato si debba attribuire a tutti i dati sperimentali morfologici e fisiopatologici che furon messi in evidenza in numerose ricerche basate sulla estirpazione contemporanea e completa di questi organi.

Per quanto si riferisce in particolare alla importanza delle paratiroidi sul meccanismo della vita non sembrerà infine ozioso questo studio a chi abbia letto recenti lavori e riassunti della questione; negli « Ergebnisse » di Lubarsch e Ostertag dell'anno scorso, la funzione paratiroidea è tutt'altro che ammessa in modo sicuro: negli Archivi di Virchow è apparso or non è molto un lavoro di Kishi, dove si nega alle paratiroidi ogni speciale attività funzionale, e si ritiene che esse non siano che noduli tiroidei aberranti e soprannumerari. Recentissimamente infine il Lanz, che ha pure una serie di interessanti lavori su questo argomento, riferendo di alcune esperienze, egli dice di tiroidectomia, su animali di grossa taglia (capre), in cui osservò talvolta tetania acuta, talvolta forme leggere o gravi di cachessia, e ciò in opposizione ad altre ricerche fatte da lui stesso in Amsterdam, conclude dicendo che effettivamente diverso deve essere il valore funzionale della tiroide secondo i vari paesi.

Non mi soffermerò per ora sui fatti addotti dal Gley a sostegno della sua tesi: sono per la massima parte suffragati da reperti istologici: egli avrebbe constatata una assenza di colloide nella tiroide: il Porcile, in ricerche analoghe assai accurate, constatò invece fatti degenerativi diffusi dell'epitelio secernente, riserbando tuttavia il suo giudizio sulla questione se si tratti di una azione diretta paratiroidea sulle tiroidi, ovvero di lesioni generiche e diffuse da intossicazione acuta.

Ad una parte di queste ipotesi ha già ampiamente risposto il Vassale: egli nega nel modo più reciso ogni sinergia funzionale diretta.

***

Una tra le prove più dimostrative date dal Lusena a sostegno della sua ipotesi, è questa: asportando le tiroidi ad

un cane già paratiroidectomizzato ed in piena tetania, si ha una rapida diminuzione dei fenomeni tetanici, fino alla loro scomparsa: l'animale muore più tardi coi sintomi della tiro-paratiroidectomia.

Io mi son domandato se non potesse darsi una altra dimostrazione e conferma del fenomeno, sia studiando l'azione del succo tiroideo in animali in cui in piena tetania si fossero asportate le tiroidi e che si trovassero quindi nel periodo di cachessia completa, sia iniettando succo tiroideo puro in animali privati di tiroidi e paratiroidi. Queste esperienze dovevano esser ripetute parallelamente con tiroidi raccolte da cani in piena tetania paratireopriva e con tiroidi di cani normali.

Così dallo studio degli effetti sia della ablazione isolata degli organi, o della ablazione completa, sia della iniezione di una determinata quantità di tiroide sana od eventualmente alterata per la mancata funzione paratiroidea era presumibile si sarebbe potuto avere un qualche dato utile per chiarire il problema.

Ho quindi iniziato una serie di esperienze che ho poi dovuto estendere, per le ragioni che dirò, operando fino ad ora oltre sessanta cani. Ho preferito questi animali perchè in essi la ricerca delle paratiroidi è assai facile e relativamente sicura. Non sarà inutile ricordare ancora che nel cane come del resto in tutti i vertebrati studiati finora le paratiroidi sono almeno quattro: spesso accanto alla pt. sottocapsulare inferiore ve ne ha un'altra, più piccina.

Per quanto si riferisce alla tecnica ho sempre operato senza alcuna narcosi, senza usare alcun antisettico, lavando campo operatorio e mani con saponate calde, spazzole, alcool etere. Le ferite ricoperte col collodion, sono nella massima parte dei casi guarite per prima intenzione.

Gli animali eran tenuti costatemente in osservazione in una sala del laboratorio, e, quando non occorrevan diete speciali, eran nutriti con residui di trattoria, un misto di carne e di farinacei.



Riferisco anzitutto tre esperienze che parrebbero a prima vista confermare le premesse.

Esperienza 22. Cane operato il 20-4-05 di tetraparatiroidectomia. Presenta il 25-4 alle 15 prodromi tetanici: l'accesso esplode verso le 19 e continua intenso alle 22,15, ora in cui si pratica la tiroidectomia bilaterale, terminata alle 22,25. I fatti vanno rapidamente risolvendosi: alle 22,45 l'animale è calmo, sdraiato, cosciente, un po' depresso. Il mattino dopo l'animale è calmo; leggero clono ai muscoli della nuca. Il 27-4 alle 11,30 l'animale è perfettamente calmo. Iniezione di succo tiroideo sotto la cute dell'addome (1). Nessun fenomeno nella giornata.

Il 28-4 alle 7,30 ant. l'anim. è in preda a un clono diffuso, che si accentua verso le 11, ora in cui scoppia un vero accesso di tetania. Cardiopalmo evidente. L'accesso, cessato verso le 12, si ripete alle 15,30 e dura ancora alle 18. Il mattino dopo l'animale è trovato morto, freddo, con arti iperestesi e rigidi. opistotono (2).

Esperienza 28. Cane paratiroidectomizzato il 18-5-05. Il 20-5 un accesso tipico di tetania, iniziato alle 7. Alle 11, in piena tetania, si fa la tiroidectomia, i fatti si attenuano e vanno scomparendo nel giorno. Il 22-5 ad ore 13, iniezione del succo delle sue tiroidi: ore 15 clono diffuso, rigidità degli arti, traballa, cade: ha un modico accesso alle 22.

Il 23-5 accucciato, qualche scossa diffusa; il 24-5 trovato morto e freddo, arti rigidi, opistotono.

Esperienza 30. Cane operato il 15-5-05 di paratiroidectomia; ha un attacco il 17-5 dalle 15 alle 17 che è completamente cessato alle 22. Il 18 è calmo, il 19 alle 11 un accesso che continua intenso alle 16: l'animale sembra morente: frequenti periodi apnoici: tiroidectomia alle 16. Continua ancora la polipnea e la rigidità degli arti per circa mezz'ora, sempre decrescente.

I fatti son completamente cessati alle 17, ora in cui beve abbon-

---

(1) In tutte le esperienze citate in questa nota il succo tiroideo è stato preparato spezzettando le tiroidi, riducendole in poltiglia finissima con polvere di smeriglio; poi si è diluito la miscela con 20 c. di soluz. 0,95 % Na Cl, e si è inoculato tutto il materiale a mezzo di una siringa a grossa cannula, sotto cute, in vari punti del corpo. Tutte le manipolazioni sono state fatte con rigorosa asepsi.

(2) I reperti d'autopsia di tutte le esperienze riassunte o citate hanno confermato sempre l'atto operativo.

dantemente. Alle 22 arti iperestesi: si rialza con difficoltà, barcolla e cade: non polipnea nè tachicardia. Il giorno dopo nessun fenomeno: il 21-5 iniezioni di tiroide alle 11: verso le 14 leggero clono. Nei tre giorni successivi nessun fenomeno: l'animale deperisce progressivamente. Il 25-5 alle ore 10 iniezione di due tiroidi estirpate ad altro animale in tetania. Alle 17 trisma: alle 19 arti moderatamente rigidi, alle 21 calmo.

Il 26-5 ulula continuamente: è agitato, ha polipnea: alle 22,15 si inizia un accesso di tetania, tipico e intenso, che continua ancora immutato alle 24. L'animale si trova morto al mattino, ancor caldo, in giacitura di tetania.

In questi animali dunque si è osservata, nettissimamente e rapidamente in due, più lentamente in un terzo, la cessazione della tetania dopo la tiroidectomia: l'iniezione di tiroidi è stata in due casi seguita a poca distanza da fatti che si potrebbero anche ritenere prodromici: successivamente, ad intervalli di 24-48 ore, son comparsi nuovi accessi di tetania che o soli o seguiti da altri son terminati colla morte degli animali.

In altre esperienze l'estirpazione delle paratiroidi sole ha prodotto una morte rapidissima con fenomeni imponenti.

Ne cito un tipico esempio. *Esperienza 29*, caneda pagliaio. di 24 cg. paratiroidectomizzato ferocissimo, il 14-5-05, rifiuta due giorni il cibo: il 16-5 alle 10 ha i primi fatti di blefarospasmo: ulula; alle 17 è sdraiato, polipnea. contrazioni fibrillari intense e diffuse: alle 22 ulula e abbaia, è irrequieto: continua così tutta la notte e il 17: presenta arti rigidi, rima palpebrale ristretta, clono diffuso: alle 19 irrequietissimo, occhi profondamente infossati, testa abbassata: si sfrega lungo i muri, polipnea intensissima, barcolla. Alle 21 si trova morto in posizione di tetania.

Ma le successive esperienze mi hanno mostrato che il problema era meno semplice di quanto potesse apparire.

Intanto un discreto numero di cani (24, 37, 41, 55, 58, 70), operati di tiroparatiroidectomia totale in un solo tempo, sono morti per tetania acutissima in tre giorni: il 55 in 5 giorni: alcuni dopo un solo accesso violentissimo e mortale, altri dopo due o tre attacchi, presentando negli intervalli nessun fenomeno degno di nota, con una sintomatologia quindi, per dirla con un termine in uso, paratireopriva pura.

In questi animali tuttavia ci si poteva domandare se per

avventura la secrezione di qualche nodulo tiroideo accessorio ed aberrante non potesse esser la causa di questa sintomatologia anormale. Le autopsie furon fatte in tutti i casi e particolarmente in questi con molta cura, avendo appunto di mira fra l'altro la ricerca di noduli aberranti o soprannumerari: i nodi sospetti, esaminati in sezioni seriate, mi hanno sempre in questi speciali casi dato risultato negativo: certamente sarebbe impossibile escludere che non ne possan esser sfuggiti, però il reperto constantemente negativo non cessa di avere un certo valore.

D'altra parte, in alcune altre esperienze la tiroidectomia alla Lusena mi à dato risultati dubbi o negativi.

Ricorderò due esperienze.

Esperienza 32. Una cagnetta giovane, operata il 17-5-05 di tetraparatiroidectomia, e di monotiroidectomia, ha un attacco il 19 alle 14, che dura oltre un ora: il 20 è irrequieta, senza fatti di tetania: il 21-22-23-24 fotofobia intensa, dispnea modica, contrazioni fibrillari diffuse, arti rigidi: il 25-5 un accesso gravissimo di tetania alle 18: l'animale è in apnea completa: tiroidectomia e respirazione artificiale: alle 21 è calmo, accucciato. Il 26 qualche tremito fibrillare. fotofobia: alle 17 contrazioni fibrillari agli arti, poi clono diffuso: alle ore 18 un accesso tipico di tetania che dura fino alle 20. Alle 21 accucciato calmo. Il 27 nuovo accesso di tetania alle 17, dopo aver lungamente bevuto: il 28-5 alle 11 si inizia un ultimo accesso intenso, che va fino alla apnea completa. L'animale muore.

Esperienza 35. Una cagna barbona, operata il 3-6-05 di paratiroidectomia totale. Il 4 alle 8 polipnea intensa, rigidità degli arti posteriori e clono diffuso. Questi fenomeni scompaiono verso le 11.

Il 6 un accesso di tetania alle ore 8 che continua con intensità crescente fino alle 12, ora in cui si estirpano le tiroidi: l'animale pare si vada rimettendo: alle 19 ha ancora gli arti rigidi: alle 22 è accucciato e rimane pure senza fatti apprezzabili il giorno successivo. Il giorno 8 si inizia un clono diffuso alle 11, i fatti vanno accentuandosi: blefarospasmo, sordi lamenti; alle ore 18 un accesso tipico di tetania, durato fino alle 19 1/2 e lentamente risoltosi.

Il 9-5 alle ore 18 nuovo accesso violentissimo. durante il quale muore.

In questi due casi il ritmo degli attacchi tetanici non si è mutato dopo la tiroidectomia: si ebbero accessi gravi prima e dopo di essa, con sintomi prodromici uguali, con il maggior acme di una o due ore, con successiva attenuazione,

fino ad aversi talvolta in un breve tempo l'animale calmo, accucciato, sfinito per lo sforzo e l'emozione.

Inoltre, in questi casi, dopo la tiroidectomia gli accessi sono appunto sopraggiunti dopo un periodo approssimativamente identico a quello dei casi in cui si iniettò succo tiroideo, che ad un primo esame sembrava esser stato la causa dell'esplodere dell'accesso stesso.

Ho varie volte tentato poi di ridestare la tetania in animali, in cui, estirpate le tiroidi e le paratiroidi si aveva un decorso a tipo lento senza fatti tetanici, ed ho inoculato perciò fino a quattro tiroidi prive di paratiroidi, emulsionate. Non ho mai osservato modificazioni apprezzabili nel decorso: ad esempio il cane 52 ha continuato dopo l'iniezione nello stato di prima: irrequietezza, sordi lamenti, movimenti annaspanti, ed è morto sette giorni dopo la prima operazione e tre dopo l'iniezione con brevi convulsioni premortali.

A spiegare le divergenze tra queste esperienze mie e quelle ben note primitive del Vassale, ricordo che queste tiroidi erano in parte di animali in piena tetania e quindi razionalmente prive di paratiroidi: in parte, estirpate ad animali sani. Per queste mi assicurai, prima di frantumarle, che fossero private di tutte le paratiroidi visibili, ed almeno di quattro.

Queste ultime esperienze del resto erano state già fatte con identico risultato dal Lusena (Rif. Med. anno 16).

Per quanto si riferisce alle iniezioni di tiroide parmi sarebbe poco rigoroso, dopo quanto ho esposto mettere in rapporto ad esse lo scoppio della tetania occorso circa 24 ore dopo l'iniezione, specie tenuto conto del decorso di altri animali stiroidati in tetania e non trattati poi con nessuna sostanza: devo dire tuttavia che con una frequenza abbastanza notevole, in vari fra i casi in cui furon iniettate tiroidi di normali o di tetanici notai, dopo circa due ore dalla iniezione uno stato di irrequietezza più manifesta: talvolta blefarospasmo e un leggero clono, talvolta cardiopalmo. Questi fatti cessavano dopo un'ora. Cito questi fatti senza nulla voler dedurre da essi: è troppo facile possa trattarsi di qualche coincidenza che non si ha mezzo nè di dimostrare nè di escludere.

Il Vassale nota incidentalmente un fatto analogo: (estratto

dalla Riv. di Freniatria vol. 18): « dopo l'iniezione di tiroide si nota qualche scossa muscolare ». Egli iniettava anche la parotiroide.

***

Tornando agli effetti della ablazione di questi organi, dirò che in una gran serie di altri animali invece, sia che si facesse la paratiroidectomia sola, sia che si estirpassero contemporaneamente anche le tiroidi, il decorso è stato uguale e costante: una sintomatologia speciale che già Canalis e Sanquirico avevano descritta con esattezza rigorosa, quella stessa che riassume il Vassale nei suoi lavori primitivi, quando non si era ancora schematizzata la parola tetania a caratterizzare tutta la sindrome morbosa paratireopriva.

Abbiamo il più spesso uno stato di irrequietezza ansiosa, un senso di profonda sofferenza; l'animale va lungo il muro a testa bassa sfregando il capo e battendolo contro le pareti, spesso con ululi o lamenti: sopragiunge molte volte congiuntivite: gli animali si sfregano con le zampe gli occhi: sopravviene una cheratite ulcerosa, spesso con perforazione della cornea, panoftalmite, cecità completa: si ha spesso debolezza del treno posteriore, blefarospasmo, clono diffuso, attacchi convulsivi preceduti ed accompagnati da una intensa polipnea: andatura paretico spastica, traballamento; negli animali molto recettivi si ha spesso uno stato subtetanico continuato, e gli accessi scoppiano anche dopo che l'animale ha bevuto o tentato di mangiare, o per movimenti passivi: si ha spesso disfagia, vomito: in molti casi una sovraeccitazione psichica spiccata con modificazione del carattere, aggressività dell'animale prima docile e calmo. Intanto le condizioni generali deperiscono, si ha diminuzione di peso costante ed imponente. fino del 32 °/₀ in 8-10 giorni; talvolta fatti distrofici. Gli animali spesso raschiano muro fino ad aver le dita sanguinanti, facendo nel muro stesso dei profondi fori e tengono le narici nel calcinaccio fresco.

Questa la sintesi del decorso quale risulta dalla somma delle osservazioni: ogni animale ha, si può dire la caratte-

ristica sua; spiccano negli uni i fatti irritativi, negli altri i fenomeni depressivi: i vari periodi si succedono con una certa uniformità, ma non con uguale intensità ed ordine: possono alcuni sintomi predominare per tutto il periodo della vita, altri accennarsi solo per breve tempo così da sfuggire quando gli animali non siano osservati d'ora in ora.

Nel tema propostomi avevo stabilito per rendere più evidente e dimostrativa l'azione della tiroidectomia di non limitarmi a constatare gli accessi di tetania, anche gravi, per intervenire con la tiroidectomia, ma di attendere quando le condizioni fossero gravissime e per dir così disperate. È noto infatti che, mentre tali accessi possono completamente mancare, essi posson essere precocissimi, anche 24 h. dopo l'operazione, oppure ritardare fino al 3°, al 5° e anche al 9° giorno, e possono esser multipli prima che sopraggiunga quello mortale: altre volte sono un epifenomeno in un quadro a carattere depressivo.

Ora, negli animali in cui sopravvenne tetania precoce mi occorse più di una volta di osservare fenomeni di una reale imponenza: l'animale nel pieno dell'accesso tetanico, in opistotono, quasi in apnea..., dopo pochissimo tempo lo si vedeva alzarsi, con gli arti ancora un po rigidi, un po traballante, cosciente, senza polipnea, relativamente calmo: dopo mezz'ora sembrava un animale sano.

In alcuni casi nell'acme della tetania si ha apnea completa per tetania dei muscoli respiratori: essa è evidentemente la causa della morte: varie volte infatti dopo una energica respirazione artificiale, m'occorse vedere l'animale a poco a poco riprendersi e tornare temporaneamente bene. In altri casi, in tetania conclamata, ho tentato il bagno freddo e la doccia, pensando che essi potessero esser utili, data l'imponente ipertermia che presentano queste povere bestie nell'acme dell'accesso (42: 43: 43,5 Celsius): e mi è parso che anche questo trattamento abbia dato buoni risultati temporanei in vari casi. Ora, la massima parte degli animali così trattati presentò un decorso ulteriore caratteristico della forma mista: irrequietezza, astenia, senso di sofferenza profonda, congiuntivite e complicanze di essa, quel quadro appunto che mi è occorso

di osservare in una fortissima altra percentuale di operati sia di ablazione totale sia di sola paratiroidectomia.

La maggior frequenza dei fenomeni convulsivi o tetanici nei primi giorni è probabilmente da spiegarsi ammettendo uno stato di irritazione del sistema nervoso centrale durante il periodo di fissazione della sostanza dannosa la quale dà successivamente quei fenomeni di degenerazioni sistematiche che il Vassale per primo ha dimostrato: è probabile ancora che queste sostanze per cause ancora ignote e forse accidentali agiscano e si fissino con maggiore intensità in zone diverse nei vari casi: la tetania infatti si accentua in diversi gruppi muscolari secondo i vari animali: si ha imponenza di fenomeni bulbari in alcuni, poca intensità di questi in altri: tetano dei muscoli respiratori seguito da morte precoce negli uni, fatti irritativi generali, diffusi e lievi in altri.

***

Dopo quanto ho premesso, la lettura dell'interessante lavoro del Lusena, ove con molta chiarezza sono esposti i dati sperimentali (Tesi di libera docenza. Niccolai, Firenze: pag. 102 e seg.), permette a mio parere di chiarire il perchè egli dalla osservazione di fatti sperimentali indubbi sia giunto a conclusioni che non ho potuto confermare.

Salvo due esperienze (1 e 6) dove può anche supporsi che anche prima possa essere occorso qualche altro accesso, le altre esperienze si riferiscono tutte a tetania in seconda o terza giornata: il primo accesso come abbiamo visto è talvolta di una imponenza suggestiva. Forse se non fossero stati operati si sarebbero rimessi temporaneamente lo stesso.

Come anche a me è occorso osservare, le variazioni individuali, la reazione tetanica per dir così dei vari cani è considerevolmente diversa da caso a caso: il Lusena evidentemente ha avuto a fare con un gran lotto di cani che per circostanze che oggi non sappiamo ancora precisare hanno molto spesso reagito intensamente e violentemente alla presenza di quelle sostanze che circolanti nell'organismo per la mancanza delle paratiroidi posson far scoppiare un accesso

di tetania tanto intenso da condurre alla apnea e alla morte. E questa variazione individuale, che io non posso non ritenere casuale, risulta evidente dalla comparazione delle esperienze: il Lusena in tutte le paratiroidectomie con tiroidectomia ha una sola tetania: io ne ho almeno nove: egli nella paratiroidectomia ha la morte quasi costante fra il terzo e il quinto giorno: nelle mie esperienze quell'esito rappresenta l'eccezione.

Del resto recentemente anche il Lusena, basandosi su di una serie anche maggiore di esperienze o fatte o osservate, conferma che la sindrome è spesso simile, asportando tutto o le sole paratiroidi.

A spiegare questi risultati che si vollero ritenere abnormi non vale nè l'ipotesi d'un più attivo ricambio per la presenza delle tiroidi, nè una diversa costituzione dei vari animali, nè conseguenze maggiori o minori di autointossicazione intestinale.

Ricorderò a questo proposito che avendo notato varie volte defecazioni diarroiche puzzolentissime, ho pensato se il ristagno degli alimenti nell'intestino o le diverse diete potessero influire sul decorso e sull'esito: ho sperimentato quindi su animali mantenuti a digiuno cinque giorni prima di operarli e costantemente poi, privandoli o meno di acqua: con animali giornalmente e generosamente purgati: i risultati son stati perfettamente analoghi. Gli operati di tiroparatiroidectomia e di sola paratiroidectomia son morti in 5-9-11 giorni, ora con una sindrome tetanica evidentissima anche nei primi giorni dalla operazione, ora invece con la sintomatologia tipica e completa.

C'è una obbiezione ancora e un dubbio: per gli animali operati di paratiroidectomia e morti nel tempo medio di 10-12 giorni con scarsi accenni a tetania, si può pensare a qualche residuo di paratiroide rimasto eventualmente in posto, a qualche piccola paratiroide accessoria sufficiente se non a salvare la vita, a ritardare almeno l'esito. Ricorderò a questo proposito una esperienza.

Un grosso cane è operato di tiroidectomia totale e di triparatiroidectomia. Lascio la quarta in posto perchè, essendo bene

vascolarizzata, almeno apparentemente, mi interessava vedere il decorso successivo. L'animale è morto tuttavia in quarta giornata, con un imponente attacco di tetania. Alla sezione, si riscontra la paratiroide rimasta: L'esame istologico dimostra che essa è necrosata. Il piccolo vasellino rimasto, nelle manovre di estirpazione della tiroide è trombizzato, ed ha impedito che i prodotti della secrezione paratiroidea entrassero ampiamente in circolo. Ora, se una paratiroide sola, sia pur mal vascolarizzata non ha avuto alcun effetto, tanto meno dovranno bastare i piccoli frammenti che posson rimanere in posto con una estirpazione incompleta.

Ripeterò quì quanto ho detto per le eventuali tiroidi accessorie. Per quanto si esamini e si tenti, in valore assoluto, la possibilità della presenza di una paratiroide accessoria non si può mai escludere, dobbiamo ricercarle, con la maggior cura, e concludere poi basandoci su di un gran numero di esperienze.

Io ho sempre controllato al microscopio le paratiroidi estirpate per assicurarmi che eran tali ed eran integre: in molti casi di paratiroidectomizzati, morti verso il 10-12 giorno ho anche sezionato in serie le tiroidi ed ho fatto dissezioni accurate nelle regioni dove gli autori hanno più comunemente trovato di queste formazioni accessorie: e devo dire che in questi casi sospetti non ho mai trovato niente. Evidentemente, presenterebbe in pratica una certa difficoltà sezionare in serie il collo, e un pezzo di torace di un cane, per queste ricerche, come pare proponga Erdheim.

***

D'altra parte, quale è l'effetto della ablazione delle sole tiroidi?

In alcuni animali, profittando di speciali condizioni favorevoli e cioè della postura alquanto più in alto delle paratiroidi superiori, le ho lasciate in posto asportando soltanto le tiroidi e le due paratiroidi sottocapsulari. Negli animali di questo lotto non si osservò nei primi tempi e fino ad un mese nessun fenomeno. In alcuni di essi, ricerche speciali su alcuni valori fisico chimici, mi fecero escludere in questi primi tempi ogni differenza dalle cifre che avevo trovate prima del-

l'operazione. Successivamente (e per due cani circa quattro mesi dopo), cominciarono a notarsi leggeri fatti di deperimento ed una caratteristica andatura atassica: in un giovane animale si aveva un aspetto cretinoide abbastanza spiccato.

Nel cane 47 si ebbe inizio della perdita di peso dopo 75 giorni che non è proseguita fino ad ora, dopo 9 mesi oltre ad 1|20 del peso totale: nel cane 54 il peso è rimasto costante anche dopo 4 mesi.

Questa parte delle esperienze è ancora allo studio e mi riserbo riferirne in seguito: risulta intanto per ora che la sola ablazione delle tiroidi non dà nessun fenomeno apprezzabile, nei limiti di tempo in cui vivon gli animali operati di ablazione totale.

***

Per quanto si riferisce al peso, ho quì sopra riferito i reperti negativi dopo l'ablazione delle sole tiroidi. Il raffronto delle percentuali di peso perduto nella ablazione contemporanea degli organi, o solo delle paratiroidi presenta invece un certo interesse.

Non ho potuto, come ne avrei avuto il desiderio, prendere pesate esattissime per stabilire poi l'andamento della curva discendente: ho però tenuto nota nella massima parte dei casi delle oscillazioni ponderali giornaliere, su di una stadera approssimata ai 20 grammi. Gli animali venivano pesati sempre alla stèssa ora e nelle stesse condizioni.

È risultato, che mentre negli animali a digiuno, per un digiuno di 5-10 giorni si ha una diminuzione in peso del 3-7 °/₀ con una diminuzione ponderale giornaliera media del 0,6-0, 9 °/₀, la perdita percentuale media giornaliera di peso in due lotti di animali operati di ablazione completa o di sola paratiroidectomia è stata:

per l'ablazione totale 2,117 °/₀

per la paratiroidectomia 2,133 °/₀.

Queste cifre sono approssimativamente uguali, e nei limiti del valore di questi dati sono per loro parte di piccola ma non trascurabile conferma a quanto parmi per altra via sia per essere dimostrato.



Da tutte queste varie esperienze risulta intanto abbastanza chiaramente il fatto che la tetania in sè rappresenta nella sindrome morbosa della paratiroidectomia un sintoma che se è il più appariscente non è il fondamentale: alcuni animali più sensibili e recettivi presentano questi fenomeni in modo spiccato: essi possono morire in un accesso tetanico come un polmonitico può morire per una dilatazione acuta di cuore, ma se l'attacco o gli attacchi sono superati o per forza stessa di cose o per intervento in tempo opportuno della respirazione artificiale, del bagno, di correnti faradiche (Prevost e Stern) ecc., la morte sopraggiunge per uno sfacelo dell'organismo, per un turbamento profondo del metabolismo che l'animale non può assolutamente riparare e che è l'effetto della mancata funzione paratiroidea. Nè è a dirsi che la tetania si abbia di solito nei primi giorni e subentri sempre più tardi l'altra sintomatologia: esso è fatto frequente, ma non costante: talvolta la tetania può apparire anche tardiva e chiudere episodicamente il quadro. La causa di queste oscillazioni e variazioni è con tutta probabilità da riporsi nelle variazioni individuali di decorso per cui la lesione dei vari centri cerebrospinali avviene con vario ordine o con diversa intensità.

Ritorna così in campo la parola antica cachessia strumipriva acuta con significato patogenetico nuovo; i sintomi che gli osservatori precedenti al Vassale hanno osservato in animali operati di ablazione totale son dovuti tutti e per intero alla ablazione delle sole paratiroidi: la sintomatologia è identica estirpando paratiroidi solo o tiroidi e paratiroidi: è la vera cachessia strumipriva, che uccide in un tempo non maggiore di 15-16 giorni, incidentalmente per tetania, normalmente per un profondo turbamento del metabolismo di cui non sappiamo per ora il modo d'azione.

Quali siano gli effetti della mancata funzione tiroidea, ce lo lascia intuire la clinica umana, ce lo dimostreranno le ulteriori ricerche sperimentali. Certo essi non sono in rap-

porto con la sintomatologia così imponente, che descritta per primi da Canalis e Sanquirico, nella ablazione totale, deve oggi dopo le ricerche del Vassale e successive, fino a queste mie, essere per intero e solo attribuita alle paratiroidi.

La identità di sintomatologia per ablazione totale o soltanto paratiroidea. è stata recentemente posta indirettamente in forse dal prof. Fano con ricerche sulla viscosità. Riferirò in una prossima nota alcune mie ricerche in proposito: dico solo per ora che il prof. Fano ha pubblicato due soli capi di paratiroidectomia e questi son sopravvissuti da 21 a 29 giorni alla operazione. Questa è una prova sicura, che esisteva qualche paratiroide aberrante, insufficiente per mantenere durevolmente in vita l'animale ma sufficiente per mettere in forse i risultati.

Aprile 1906.

Nota aggiunta durante la correttura:

Nel recentissimo Congresso di Medicina Interna di Monaco si è avuta una ampia discussione su questo argomento, dove però è contenuto l'equivoco tra questi due diversi organi, che hanno indubbiamente due diverse funzioni. Blum ha sostenuto ancora che le paratiroidi non sono che tiroidi accessorie; ed ha creduto dimostrarlo col fatto che lasciando in posto due paratiroidi gli animali sopravvivono alla tiroidectomia. Ma perchè muoiono invece e sempre levando solo le paratiroidi?

Tavole riassuntive delle esperienze.

I. ESPERIENZE PURE.

A) *Paratiroidectomia.*

N. di esperienze	Esito in cachessia: Cachessia pura:	Esito in cachessia: Cachessia con accessi di tetania	Esito in tetania
1. Esper. 25			Tetania iniziatasi al 6 g. † in 7.
2. id. 29			† in 4 g. durante un accesso.
3. id. 33	† in 14 g.		
4. id. 34		† al 14 g. accessi a intervalli.	
5. id. 36	† in 10 g.		
6. id. 38		Un accesso al 3 g. † in 14 g.	
7. id. 39	† 11 g.		
8. id. 40	† 12 g.		
9. id. 43		Accesso gravis. al 3 g.: respirazione artificiale: † 11 g.	
10. id. 44		Accesso gravis. al 3 g.: bagno e respirazione artif. † 9 g.	
11. id. 46			Tetania cessata due volte dopo il bagno: muore durante un accesso in 14ª giornata.
12. id. 48		Acc. al 9 g. † in 10 g.	
13. id. 56			Stato subtetanico fino al 9 g. muore in tetania.
14. id. 57	† in 12 g.		
15. id. 67	Astenia profonda † in 6 g.		
16. id. 69		Accesso al 5 g. † in 9 giorni.	
17. id. 71			† in 4 giorno per tetania acutissima.
18. (Digiuno preventivo) id. 45			Accessi al 4 e 6 giorno † in 6 g.
19. (Digiuno preventivo) id. 50		Accessi al 4 e 7 g. † in 9 giorni.	

B. *Tiroparatiroidectomia contemporanea.*

N. delle esper.	Esito			Osservazioni
	Tetania	Cachessia	Vita	
1. Esper. 24	si		3	un solo attacco mortale
2. id. 27		si	9	mai attacchi; irrequietezza
3. id. 37	si		3	
4. id. 41	si		7	stato subtetanico continuo, accesso il 6° e il 7°
5. id. 42		si	6	ringhioso: si avventa
6. id. 49		si	13	astenia: irrequieto
7. id. 53		si	11	astenia profonda, paresi, ululi
8. id. 55	si		5	bagno con poco effetto
9. id. 58	si		3	
10. id. 59	si		10	accessi violenti e tipici ringhiose
11. id. 61	si		14	accessi al 3° 7° e in fine
12. id. 62		si	7	accesso finale di tetania
13. id. 60	si	?	9	negli ultimi giorni non si son avuti attacchi. Uno solo finale
14. id. 63	?	?	9	tetania larvata continua paresi
15. id. 64	si		7	fatti accentuati al 3-5° g.
16. id. 70	si		3	tetania acutissima
17. id. 60		si	13	irrequieto, paresi, ululi panoftalmite
18. id. 51	si		3	acutissima tetania

Nota: Le esperienze 14, 15, 16, 17, 18 si riferiscono ad animali sottoposti a digiuno preventivo e consecutivo all'atto operativo.

II. Esperienza con trattamento.

A) *Paratiroidectomia con tiroidectomia nell'acme della tetania.*

N. delle esper.	Note riassuntive	Iniezione di succo tiroideo		Vita in giorni	Esito	
		Sano	di cani in tetania		Tetania	Cachessia
1. Esper. 22	Tetania al 5° giorno: Cessa con tiroidectomia + 48 h. dopo iniezione di succo tiroideo.		si	9	si	
2. id. 23	Come sopra: Non avendo avuto effetti dalla prima iniezione di succo tiroideo si replica con tiroide di altro animale sano: nessun effetto.	si	si	14		si
3. id. 26	La tiroidectomia fu seguita da uno stato subtetanico continuo.	—	—	11	?	
4. id. 28	Dopo l'iniezione di tiroide si ebbe clono per 1/2 h. poi alternative di eccitamento e di depressione.		si	8	?	?
5. id. 30	Morto 36 h. dopo la 2ª iniezione di succo tiroideo. La prima non aveva fatto alcun effetto.		si	12	si?	
6. id. 32	È morto in tetania acutissima dopo la tiroidectomia: Vedi protocollo nel testo del lavoro: pag. 279.	—	—	11	si	
7. id. 35	Dopo la tiroidectomia si sono avuti ancora vari accessi durante uno dei quali morì.	—	—	7	si	
B) Tiroparatiroidectomia contemporanea con successiva iniezione di tiroide.						
8. id. 31	Brevissimo accesso in 2 g.		si	9		si
9. id. 17	Stato subtetanico continuo.		si	4	?	?
10. id. 52	id. id. id.	si		9	?	?
11. id. 76		si		10	si	

Nota: I punti interrogativi si riferiscono a quei speciali decorsi in cui si alternarono periodi subtetanici continuati a periodi di relativa depressione senza aver potuto in tali animali constatare veri accessi di tetania.

Perdita in peso dei cani operati.

I. *Tiroparatiroidectomia.*

N. dell'esperienza	peso iniziale in grammi	perdita totale di peso	durata in vita giorni	perdita 0|0 totale	perdita 0|0 giornal.
58	3500	250	3	7 0|0	1,3 0|0
55	7300	900	5	8 0|0	1.5 0|0
64	5500	1400	6	25 0|0	4 0|0
52	8500	1500	8	18 0|0	2,3 0|0
59	5500	600	9	10 0|0	1 0|0
63	6200	1600	9	25 0|0	2,5 0|0
53	6300	1900	10	30 0|0	3 0|0
56	13100	2500	11	20 0|0	1,9 0|0
60	3300	990	12	30 0|0	2,5 0|0
49	5200	1000	13	20 0|0	1,6 0|0
23	9500	2400	14	25 0|0	1,7 0|0

Media delle perdite percentuali giornaliere di peso 2,117 0|0.

II. *Paratiroidectomia.*

N. della esperienza	peso iniziale in grammi	perdita totale in peso gr.	durata in vita giorni	perdita 0|0 totale	perdita 0|0 giornal.
67	22200	2000	4	9 0|0	1,2 0|0
45	8100	1200	6	15 0|0	2,5 0|0
48	6700	1200	6	18 0|0	3,5 0|0
71	15200	1200	6	8 0|0	1,3 0|0
46	7900	1000	9	13 0|0	1,5 0|0
69	19000	4000	9	21 0|0	2,3 0|0
50	15350	4100	10	26 0|0	2,6 0|0
51	6700	2100	11	32 0|0	3 0|0
57	6000	800	10	13 0|0	1,3 0|0

Media delle perdite percentuali giornaliere di peso 2,133 0|0.

III. *Tiroidectomia.*

Gli animali operati non hanno presentato, fino a sette mesi dalla operazione, nessuna apprezzabile costante variazione di peso, salvo uno in cui, dopo nove mesi il peso iniziale era diminuito di 1|20.

LAVORI CITATI

Canalis e Sanquirico, *Arch. per le Scienze Med.*, vol. VIII.
Id. id., *Gazzetta delle cliniche* 1885.
Kishi, *Virchow's Archiv* 1904.
Lusena, Fisiopatologia dell'apparato tiroparatiroideo, Firenze. Nicolai 1899. *Riforma medica*, anno XV-XVI-XXII.
Porcile, *Boll. Accad. medica.* Genova 1903.
Fano, *Archivio di fisiologia*, vol. II.
Lanz, *Centralbl. für Chirurgie*, 1905.
Bircher, *Ergebnisse d. allg. Path.* ecc. vol. VIII.
Vassale, *Rivista patol. nerv. e ment.* 1896.
Riv. sperim. freniatria, 1901-1890.
Soc. medica di Modena, 1905.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 15.

Istituto Anatomico dell'Università di Torino
diretto dal Prof. ROMEO FUSARI

Angelo Cesare **BRUNI**, *aiuto-settore*

Ricerche sui muscoli soprannumerarii del dorso della mano nell'uomo

Al dorso della mano, oltre i tendini descritti come normali dai classici, compaiono con notevole frequenza delle formazioni muscolari soprannumerarie e limitate ad essa, delle quali si occuparono finora molti AA. Siccome però esistono spiccate divergenze, specialmente per ciò che riguarda la probabile origine di questi muscoli e la loro omologia con quelli che occupano pressochè la stessa posizione nel corrispondente segmento dell'arto inferiore, ove pure sono normali, ho creduto utile riprendere l'argomento con alcune ricerche sistematiche, non tanto con la speranza di portare in luce fatti nuovi, quanto per ricercare in una serie di osservazioni, quali, fra le opinioni diverse degli AA., siano più accettabili.

La eventuale presenza delle formazioni in questione è ricordata da quasi tutti i trattati (Henle, Luschka, Hyrtl, Poirier, Testut, Romiti, Chiarugi ecc.), così ancora in molte memorie speciali ve ne hanno dei casi accuratamente descritti (Calori, Titone, Tenchini, Banchi ecc.). Nei lavori classici di Wood, Macalister (20) e Gruber (15) si trovano dati statistici oltre quelli descrittivi ed i trattati di Testut (25) e Ledouble (17) sulle varietà muscolari naturalmente non trascurano l'argomento.

Nei lavori più recenti di Barclay Smith (3), di Orru (21), di Bühler (8) e di Weber e Collin (28) sono ampiamente

trattate le questioni della origine di tali formazioni muscolari anomale e della loro omologia coi muscoli simili normali del piede; è però appunto fra questi AA. che si notano le divergenze maggiori.

Da una parte il Barclay (1897), avendo in ogni caso riscontrato l'innervazione dai rami della branca profonda del nervo cubitale, i quali passando fra i due capi dei muscoli interossei dorsali si portano alla faccia dorsale degli spazii interossei, ritiene le formazioni muscolari, che si incontrano limitate al dorso della mano, come un derivato della musculatura interossea.

Contro questa ipotesi il Bühler (1902), avendo trovato l'innervazione data dal nervo interosseo profondo del radiale, dà alla maggior parte delle formazioni in questione il valore di muscoli estensori ed ammette non una derivazione dagli interossei, ma soltanto una compartecipazione eventuale di essi in una limitata parte dei casi (quando, cioè, riscontra una doppia innervazione). Egli segue in fondo, come la maggior parte degli AA., l'opinione del Ledouble, che, dando a questi muscoli il nome di « *manidii* », ammette senz'altro l'omologia col « *pedidio* » dell'arto inferiore ed il concetto morfologico e fisiologico di muscoli estensori.

Unica spiegazione a tale discordanza, non solo di opinioni ma anche di fatti, fra questi ricercatori può essere la considerazione che siano state descritte sotto un nome solo forme diverse e quindi la prima questione che si presenta in questo ordine di osservazioni è quella della nomenclatura da usarsi per indicare le varie modalità che possono assumere le eventuali formazioni muscolari proprie del dorso della mano.

Soltanto nel lavoro di Weber e Collin (1905) trovo la denominazione di « *chefs accessoires des interosseux dorsaux de la main* », forse in omaggio alla loro origine supposta dal Barclay, sebbene presso detti AA. le opinioni espresse dal Barclay non siano riferite con molta esattezza. La denominazione più antica ed anche più accettata è quella di « *extensor brevis digitorum manus* » (Albinus, Gruber): a questa si collega l'altra, introdotta dal Ledouble di « *manidio* », la quale però è anche più pericolosa, perchè se si può senza

alcun dubbio adottare la denominazione di brevi estensori per una parte dei muscoli in questione, la vera omologia col *pedidio*, alla quale allude il nome di *manidio* (abbreviazione del « *pedieux de la main* » proposto da Andral), è ben lungi dall'essere sufficientemente provata.

Le denominazioni fino ad ora proposte e variamente accettate indicano troppo strettamente una data funzione o una determinata origine, perchè si possa generalizzare tanto il loro significato, da comprendere con esse tutte le differenti formazioni muscolari soprannumerarie che si possono trovare al dorso della mano. Ed invero sarebbe molto improprio il nome di *capi accessorii degli interossei* per muscoli divisi dagli interossei dorsali, come vedremo in seguito, per mezzo di due fascie, ed inseriti distalmente o insieme, oppure in modo analogo a quello dei tendini degli estensori normali; muscoli che sono certamente estensori per funzione, che sono innervati dallo stesso nervo, il quale provvede i muscoli estensori (*n. radialis*) e che con probabilità derivano dalla primitiva musculatura estensoria della mano. Molto improprio d'altra parte sarebbe il nome di *corti estensori* per muscoli inseriti unitamente al tendine terminale degli interossei, innervati dal nervo cubitale, e per funzione non estensori, ma, a somiglianza degli interossei dorsali, abduttori. Nessuno dei due nomi poi si può con esattezza adattare ad un altro tipo di muscoli proprii del dorso della mano, tipo del quale ho trovato soltanto nel lavoro del Bühler un accenno e che tuttavia si trova con notevole frequenza (è quello che descriverò più tardi sotto il nome di *m. sovrainterosseo dorsale del 3° spazio*).

Volendo designare con una denominazione complessiva tutti questi muscoli soprannumerarii si può usare quella semplice e comprensiva di « *muscoli soprannumerarii del dorso della mano* » introdotta già dal Boulard.

***

Le mie osservazioni vertono su 150 mani di cui 108 ho esaminate io stesso sistematicamente; le altre appartengono al materiale conservato in questo Istituto e messo a mia

disposizione per la cortesia del Professore **Fusari**, che vivamente ringrazio, oppure furono esaminate nella pratica usuale della sala settoria.

Da queste ossservazioni e da quanto risulta dalla letteratura sono venuto nella convinzione che i muscoli soprannumerarii del dorso della mano si possano distinguere in due tipi fondamentali, ai quali se ne può aggiungere un terzo che comprenda le forme di passaggio fra questi due tipi, o fra i gruppi nei quali ciascuno di essi può venire a sua volta suddiviso.

La distinzione è basata su caratteri differenziali di indiscutibile importanza, e cioè: sulla *innervazione*, sulle *inserzioni*, specialmente su quelle distali, essendo le prossimali molto variabili, e sui *rapporti con le fascie*.

A proposito delle fascie ricorderò come i lavori di **Barclay** (1897) e di **Orru** (1902) abbiano dimostrato nella mano dell'uomo l'esistenza di una *fascia media*, oltre quelle *superficiale e profonda* comunemente descritte in tutti i trattati. Questa *fascia media* si può dissecare anche in mani con muscolatura del tutto normale, nei quali casi si presenta come una lamina, in vero assai sottile, isolabile dall'altra lamina, pure di solito assai sottile, che, ricoprendo gli spazii interossei e le ossa metacarpee, costituisce il *foglietto superficiale della fascia profonda o interossea*, come viene indifferentemente chiamata. Dico il *foglietto superficiale* perchè, tolta quest'altra lamina, i muscoli interossei dorsali si presentano ancora ricoperti da un *foglietto profondo*, alcune volte robusto e rinforzato da tratti legamentosi, molto aderente e sovente difficile da isolare dai muscoli sottostanti, il quale ai lati di ciascuno spazio interosseo aderisce al periostio dei metacarpei contigui.

A me risulta che, allorquando compare uno di quei muscoli soprannumerarii che descriveremo più innanzi come veri estensori, la fascia media non si limita a ricoprire il muscolo, come vorrebbe l'**Orru**, ma, giunta in corrispondenza di uno dei suoi margini, si sdoppia per includerlo fra due foglietti, i quali si riconfondono in corrispondenza dell'altro margine del muscolo.

Nella trattazione dell'argomento darò anzitutto i dati de-

scrittivi generali per ciascun tipo e gruppo, aggiungendovi quelle considerazioni riguardo alla origine e alla omologia coi muscoli dell'arto inferiore che mi parranno più opportune, riserbando per ultimi alcuni dati statistici.

Primo tipo.

Muscoli derivati dalla musculatura estensoria.

Ascrivo al primo tipo le formazioni che hanno per caratteri comuni:

1° L'inserzione distale o alla faccia dorsale dell'uno o dell'altro dito nell'espansione dei tendini estensori normali, subito lateralmente ad essi, oppure agli stessi tendini di questi estensori normali (ed allora i muscoli soprannumerarii possono indifferentemente raggiungerli dalla faccia inferiore, o da uno dei due lati); o, alcune volte, alle lacinie tendinee che connettono i tendini degli estensori normali. In ogni caso dunque *l'inserzione distale si fa in stretto rapporto con quella degli estensori normali.*

2° L'innervazione data dal *nervus radialis*, e precisamente dal suo ramo profondo (*n. interosseus antibrachii dorsalis*).

3° L'essere separate dai muscoli interossei dorsali per mezzo di due fascie; il *foglietto profondo della fascia media*, e *l'aponeurosi interossea* o *fascia profonda*, più o meno robusta.

Le inserzioni prossimali sono alquanto variabili: risalgono raramente all'avambraccio ed allora i muscoli soprannumerarii non si possono considerare come proprii della mano in stretto senso; spesso si fanno al legamento radiocarpeo dorsale, alcune volte alle ossa e legamenti del carpo: si trovano presso alcuni AA. (Gruber, Ledouble, Bühler) descrizioni e figure di casi in cui provengono anche dal metacarpo.

Le dimensioni sono variabilissime: ora si trovano molto esili, ora molto robusti. Variabile pure ne è la direzione.

Meno la costituzione, poichè di solito si presenta carnosa la parte prossimale e tendinea per un tratto abbastanza lungo la distale. Un tendine esiste spesso anche alla estremità prossimale e di solito è largo e breve.

La posizione indica con evidenza una funzione estensoria, è quindi giustificato il nome di ***muscoli estensori soprannumerarii***, o anche quello di ***estensori brevi*** dell'uno o dell'altro dito, purchè questa denominazione sia adattata con precisione maggiore di quanto non si sia fatto fin'ora.

Sebbene siano i meno frequenti a trovarsi, sono appunto questi del primo tipo i muscoli soprannumerarii del dorso della mano che fino ad ora furono più studiati e discussi. Essi sono i soli che possano far pensare ad una vera omologia col pedidio dell'arto inferiore, perchè hanno una disposizione delle inserzioni distali analoga a quella di detto muscolo.

Se ne occupa assai diffusamente il Ledouble, che, oltre ad aggiungere una serie di undici osservazioni personali a quella assai ricca riportata dai varii AA., discute ed ammette l'omologia col pedidio. La denominazione da lui inrodotta di « ***muscolo manidio*** » (***m. manieux***) fu accettata da molti degli AA., che dopo di lui ci diedero la descrizione di casi isolati, ma l'omologia col pedidio ne fu oppugnata dal Barclay, il quale la respinge, essenzialmente perchè alla mano l'omologo del pedidio, cioè un muscolo estensore profondo delle dita non manca, soltanto esso prende le sue origini più in alto, all'avambraccio. Ed in fatti è noto come alla mano dell'uomo il piano estensore profondo sia rappresentato senza dubbio dal ***m. extensor indicis proprius***, dai due estensori e dall'abduttore del pollice.

Malgrado questo l'ipotesi del Ledouble potrebbe ancora essere sostenuta, qualora si trattasse soltanto di fasci pel dito medio, o per l'anulare (oltre quelli normali), o per queste due dita insieme. Essi potrebbero rappresentare i fasci dell'estensore profondo, o se si vuole ***manidio***, che nell'uomo mancano abitualmente pel 3° e 4° dito e non ricompaiono altrimenti che come anomalie. Ma bisognerebbe sempre ricordare che essi fanno parte dello stesso gruppo muscolare che com-

prende anche l'*estensore proprio dell'indice*. In vero non sono eccessivamente rari i casi di un m. *estensore proprio del medio*, il quale nasce al disotto degli estensori profondi normali senza netta separazione da questi ultimi.

L'ipotesi si fa meno sostenibile proprio quando le apparenze maggiormente la appoggerebbero, quando cioè compare un estensore limitato al dorso della mano, come il pedidio è limitato al dorso del piede, specialmente poi quando accade che esso sia destinato all'indice o al medio, per di più con la concomitanza dell'*estensore proprio dell'indice* normale, o di un *estensore proprio del medio* distaccantesi subito al disotto dell'estensore dell'indice normale.

Riferisco la descrizione di due di questi casi che mi occorsero nelle mie osservazioni:

1° *Caso*. (Fig. 1. Oss. N. 13. Mano destra, sesso ♀. Età anni 62). Oltre all'estensore proprio dell'indice normale (*epi*) si osserva in questo esemplare un muscoletto, carneo nei due terzi superiori, tendineo nel terzo inferiore (*esi*), il quale proviene dalla parte della guaina degli estensori, che sta appoggiata al legamento radiocarpeo dorsale e si confonde in basso col tendine dell'estensor proprio dell'indice, che raggiunge dal lato ulnare. (Un caso analogo è descritto dal Chudzinski nel negro). Unitamente a detto muscolo, dalla stessa guaina si distacca un esile muscoletto (*esm*), che raggiunge la faccia inferiore del tendine dell'estensor comune delle dita destinato al medio. Nella stessa mano si osserva ancora un largo muscolo (*cai*), che nasce dalla faccia dorsale delle basi del III e IV metacarpeo, incrocia ad X la parte superiore del III metacarpeo, passa sopra il m. interosseo dorsale nel secondo spazio, mantenendosi da esso indipendente fino alla parte distale dello spazio stesso, poi si approfonda per confondersi col m. interosseo. E' quest'ultimo muscolo un rappresentante tipico dei capi accessori degli interossei.

2° *Caso* (Fig. 2. Oss. N. 58. Mano destra, Sesso ♀. Età anni 35. Dissecato dal Dott. A. Bovero). Si tratta di un estensore proprio del medio (*epm*), il quale nasce dalla faccia dorsale della estremità inferiore della diafisi del cubito al disotto della normale inserzione dell'estensore proprio dell'indice; carnoso dapprima, si getta a livello dell'interlinea del carpo su un lungo ed esile tendine, il quale finisce, ulnarmente al tendine dell'estensor comune, in corrispondenza della faccia dorsale della falange prossimale del medio, nella espansione del tendine estensore stesso. A livello dell'unione del terzo superiore col terzo medio del metacarpo, questo

tendine riceve la parte carnosa di un robusto muscolo (*esm*), proveniente dal legamento radiocarpeo dorsale e dalla estremità inferiore del solco pei muscoli estensori delle dita impresso nel radio, mediante un largo tendine. (Un caso analogo è descritto dal Calori).

In simili casi è giuocoforza ammettere un terzo piano estensorio. Ed allora ci si può domandare: quale dei due piani profondi è paragonabile al pedidio? Tanto più una simile domanda si può fare in quanto che all'arto inferiore occorre talvolta di trovare un muscoletto di origine peroneale, che talora si attacca indipendentemente dagli altri muscoli al dorso della prima falange dell'alluce dal lato fibulare; il più delle volte però si unisce col primo capo del pedidio. È il *m. extensor hallucis longus minimus fibularis externus* di Gruber, e compare con la frequenza del 7, 5 per 100 dei casi secondo (Bovero) (7). Tale A. dimostra come questo muscolo sia da considerarsi quale rappresentante un capo normalmente scomparso dell' *extensor digitorum brevis* inserito ad un segmento più prossimale dell'arto, tanto più, egli osserva, che l'*extensor digitorum brevis* appartiene originariamente al gruppo peroneale, il che si può filogeneticamente ancora vedere nei Monotremi (Cunningham). Tale muscolo sarebbe quindi l'espressione della primitiva posizione dell'estensore breve delle dita, il quale, come dimostrò Ruge, ha subito una migrazione in senso distale.

Il Ruge (22 bis) dice che non bisogna cercare all'arto superiore un omologo dell'*extensor hallucis longus minor fibularis externus*, è però innegabile che esso ricorda la disposizione del piano estensorio profondo, che all'arto superiore è normale.

Adunque ciò che all'arto superiore compare come anomalia sarebbe normale all'arto inferiore e al contrario ciò che all'arto superiore è normale comparirebbe come anomalia all'arto inferiore. Questo potrebbe far pensare ad una migrazione in senso assiale dell'estensor profondo delle dita nell'arto superiore, e questa opinione è appunto espressa dal Brooks. Ma allora, osserva il Barclay, quale delle due disposizioni degli estensori profondi è da considerarsi come primitiva, quella della mano o quella del piede? Con tutta probabilità la disposizione primitiva è quella in cui gli attacchi

prossimali si fanno in alto, tanto per l'arto superiore, quanto per l'arto inferiore; anzi il Bühler, con una serie di osservazioni, nelle quali è evidente il graduale passaggio dalle forme di estensori soprannumerarii staccantisi dalla massa dei normali estensori profondi, a quelli provenienti dal carpo e dal metacarpo, vuol dimostrare come, quando compaiono all'arto superiore muscoli estensori soprannumerarii, questi abbiano tendenza a migrare distalmente verso l'ultimo segmento dell'arto. Che una tale migrazione possa in qualche caso avvenire non si può senz'altro negare, non credo tuttavia che essa costituisca una regola, poichè possiamo trovare nelle condizioni embriologiche la spiegazione sufficiente di una primitiva variabilità delle inserzioni prossimali di questi muscoli soprannumerarii, senza pensare che essa venga secondariamente ad indicare un grado più o meno avanzato della migrazione.

Non dò, per riguardo a queste inserzioni prossimali, delle descrizioni minute di tutti i casi (dodici) di questo tipo da me osservati, poichè ben poco potrei aggiungere a quanto si trova nella letteratura antica e recente (Albinus, Otto, Wood, Macalister, Gruber, Richard [22], Calori [9], Testut, Ledouble, Titone [26], Leuzzi [18], Tenchini [24], Banchi [2]). Vi ho già accennato parlando dei caratteri generali di questo tipo, caratteri che tutti si possono riscontrare nei casi descritti dai citati AA.

Dalle ricerche del Lewis ([19] 1901) apprendiamo che in un embrione della lunghezza di 9 mm. la musculatura del braccio è rappresentata da una massa premuscolare continua, avvolgente tutto lo scheletro. In un embrione di 10,5 mm. la massa estensoria è già differenziata in tre gruppi, di cui uno, posto sul lato ulnare dell'avambraccio, superficiale, darà l'estensor proprio del mignolo e l'estensor comune; il secondo sta sul lato radiale e darà il muscolo brachioradiale; il terzo sotto questi due e nella parte mediana dell'avambraccio darà i muscoli abduttore lungo, estensore lungo ed estensore breve del pollice e l'estensore dell'indice. Le fibre di questo piano terminerebbero nel tessuto condensato costituente lo scheletro del *secondo* e *terzo dito*. L'A. nota come il primo gruppo sia

strettamente aderente al pericondrio e al mesenchima condensato delle formazioni scheletriche sottostanti e che la parte del terzo gruppo diretto al secondo dito aderisce alla porzione del primo gruppo, pure diretta a questo dito.

Se così stanno veramente le cose, è facile spiegare le formazioni che si trovano non raramente nell'adulto dirette al terzo dito e che nascono in alto dall'ulna e dal legamento interosseo; non si tratterebbe che della persistenza nell'adulto delle fibre del terzo gruppo dirette al terzo dito, le quali normalmente scompaiono. Inoltre l'intima aderenza del tessuto muscolare, costituente il primo gruppo, al piano scheletrico potrebbe spiegare i casi di muscoli estensori pel secondo e terzo dito rappresentanti un terzo piano estensorio (come avviene nelle osservazioni di cui ho esposta la descrizione) e i casi, in vero più rari, di estensori soprannumerarii pel quarto e quinto dito.

Quello che devesi considerare come ***estensor proprio del medio*** (Fig. 3 *epm*) è un muscolo, per quanto anomalo, non infrequente a trovarsi, che si distacca dall'ulna e dal legamento interosseo al disotto dell'estensore proprio dell'indice: si vede da quanto ho detto che il suo valore sarebbe un po' diverso da quello degli altri estensori soprannumerarii che partono dal legamento radiocarpeo dorsale, o distalmente ad esso, restando limitati al dorso della mano, oppure un po' più prossimalmente dalla estremità inferiore della epifisi distale del radio.

Nel primo caso si tratterebbe della persistenza di elementi embrionali normalmente destinati a scomparire: nel secondo invece si tratterebbe di germi per così dire aberranti, i quali, anzichè distaccarsi insieme al rimanente della massa estensoria superficiale dal piano scheletrico, allorquando questo distacco avviene fra le due estremità di tale massa, vi rimangono aderenti, dando luogo a muscoli soprannumerarii che si possono rendere più o meno indipendenti da quelli normali dai quali derivano.

Ritornando ora alla omologia col muscolo pedidio, secondo il modo di vedere esposto, tale omologia si potrebbe forse, con le restrizioni accennate, sostenere per un estensore proprio

del medio di origine ulnare, ma non per le altre formazioni che più imitano la disposizione che si incontra normalmente al piede, poichè nella mano queste rappresenterebbero piuttosto una dipendenza dell'estensor. superficiale e non già l'estensore profondo.

Comunque siano le cose per questi muscoli del primo tipo, avuto riguardo ai loro caratteri fondamentali forniti dalle inserzioni e dalla innervazione, mi pare fuor di dubbio che si tratti di derivati della musculatura estensoria e non già dell'interossea, come pare voglia Barclay. Che se Barclay sostiene una innervazione del cubitale (mentre alla massima parte degli AA. e a me, almeno nei casi osservati di questo tipo, consta data dal radiale per mezzo del suo ramo interosseo posteriore), bisogna però notare che egli non dà dati descrittivi sufficienti perchè il lettore possa comprendere se si riferisce a quelle forme che prendono inserzione unitamente ai muscoli interossei soltanto, od anche a queste, delle quali più non si occupa dopo averle vagamente accennate in principio del suo lavoro.

Riguardo a questi muscoli gli AA. dànno grande importanza alle osservazioni anatomo-comparative. Siccome io non ho stabilite sufficienti ricerche in proposito mi affido a quanto ne è detto nelle memorie speciali su questi muscoli (Testut, Ledouble, Barclay, Bühler, Varaldi [27]) e nei trattati classici di anatomia comparata (Cuvier, Meckel, Gegenbaur ecc.) Il Meckel per quanto riguarda i Mammiferi conchiude con queste parole: « essi hanno in generale due tendini estensori per ciascuna delle quattro dita esterne, mentre nell'uomo questo numero doppio si incontra solo al secondo e quinto dito ». L'esistenza di un terzo piano estensorio si osserva nel *Bradypus tridactylus*, ma il Macalister nota come in questo caso manchino gli interossei, e il terzo piano estensore rappresenterebbe appunto lo spostamento dorsale esagerato degli interossei, in rapporto con la grandissima riduzione degli spazii omonimi (Barclay). Non pare quindi che in questo caso l'anatomia comparata fornisca per ora le spiegazioni cercate. Di questa opinione è pure il Kohlbrugge, là dove dice: « L'uomo ha per lo più soltanto un tendine estensore

profondo pel 2° dito. La comparsa di altri pel 3° e 4° fa la sua mano più paragonabile con quella delle scimmie. Ma con ciò non è ancora detto che tali anomalie possano essere spiegate soltanto con la filogenesi: tutto mi pare dire a questo riguardo che tutti gli estensori delle dita ontogeneticamente originano da una massa muscolare comune, la cui separazione più o meno completa o tipica dà luogo a varie anomalie ». Tanto più questo è vero, egli osserva, in quanto che le varietà dei muscoli estensori non sono rare neppure in gruppi ben definiti di Primati.

Nelle razze colorate i muscoli di questo primo tipo compaiono senza differenze di modalità o di frequenza dalla razza bianca (Chudzinski [10-11], Giacomini [13]).

Secondo tipo.

Muscoli derivati dalla musculatura interossea.

Ascrivo al secondo tipo le formazioni muscolari soprannumerarie che, trovandosi in un piano più profondo di quelle del primo, presentano i seguenti caratteri comuni:

1° L'inserzione distale indipendente da quella dei normali estensori.

2° L'innervazione data dal *nervus ulnaris* (*r. prufundus*).

3° Il trovarsi al disotto della fascia media e comprese tra i due foglietti della fascia profonda.

Ma già per il loro modo di presentarsi subito si vede come si possa stabilire fra i casi di questo tipo, una suddivisione in gruppi nei quali le formazioni muscolari anomale, come cercherò di dimostrare fra poco, vanno tutte considerate come una derivazione dalla normale musculatura interossea.

I° Gruppo. *M. sovrainterossei dorsali del terzo spazio* (Fig. 3). In un primo gruppo si possono raccogliere le formazioni che hanno per caratteri comuni:

1° L'inserzione distale indipendente tanto da quella dei normali estensori, quanto da quella dei normali interossei.

2° Una direzione parallela all'asse dello spazio interosseo sul quale giacciono.

3° Sono avvolte dai due foglietti della fascia profonda per tutto il loro decorso.

4° Allorquando compaiono, occorrono con una notevole costanza al 3° spazio interosseo.

Questi muscoli piatti, di aspetto tutto affatto speciale e dei quali, sebbene siano tutt'altro che infrequenti, trovo cenno chiaro soltanto nel lavoro del Bühler, di solito terminano distalmente con una espansione fasciale, spesso assai robusta, tesa fra le teste del 3° e 4° metacarpeo, nella quale si possono vedere delle fibre tendinee che, divergendo dalla estremità distale della parte carnosa del muscolo si attaccano alle teste dei metacarpei stessi. È notevole come la fascia in questione sia disposta obliquamente in senso radioulnare e dorsovolare, in modo cioè che l'inserzione sua al 3° metacarpeo avviene in un piano più dorsale che quella al 4°.

Tuttavia non sono rarissimi i casi in cui i muscoli di questo gruppo si arrestano prima, prendendo attacco ad una altezza variabile (per lo più nel terzo distale) della diafisi del 4° metacarpeo.

Le inserzioni prossimali anche per questo gruppo sono variabili, meno però che per tutte le altre specie di muscoli soprannumerarii del dorso della mano, poichè avvengono di solito alla base dei metacarpei contigui limitanti superiormente lo spazio interosseo: o, più in basso, ad arcate fibrose tese nella parte superiore dello spazio stesso: o, più in alto, alla parte del carpo sovrastante allo spazio, con attacco ora alle ossa ed ai legamenti, ora alla fascia dorsale profonda che immediatamente ricopre il carpo e che in tal caso può presentare ispessimenti tendinei. Tuttavia non mi consta che il limite superiore a cui possono giungere queste inserzioni prossimali oltrepassi la interlinea articolare del carpo.

Per l'azione questi muscoli non si possono considerare come estensori delle dita; servirebbero piuttosto, dato che la loro robustezza fosse sufficiente, ad avvicinare fra di loro le teste dei metacarpei 3° e 4°. La loro azione principale è però quella di tendere la fascia con cui terminano, azione che può ottenere un effetto utile in certi casi, allorquando essa dà inserzione a fibre che vanno a far parte dell'interosseo

dorsale sottostante, poichè allora detta fascia si fa fissa per l'azione di queste ultime fibre.

Volendo dare a queste formazioni un nome, io non ne userei uno che includa l'idea di estensore delle dita, ma, avendo riguardo alla posizione soltanto, li chiamerei ***muscoli sovrainterossei dorsali del 3° spazio.***

Tra i muscoli soprannumerarii del dorso della mano sono questi i meno noti; fino ad ora, per quanto mi risulta, furono descritti solo da Bühler. Egli tende ad interpretare anche questa formazione come una particolare forma di estensore breve: tuttavia, già a proposito di un caso nel quale non ha potuto verificare l'innervazione, così si esprime: « alla domanda se si tratti di parti staccate degli interossei si dovrà rispondere affermativamente se se ne potrà riscontrare l'innervazione dal ramo profondo del nervo cubitale. All'opposto si dovrà vedere in esso muscolo un estensore del medio ridotto, steso sulla mano, o eventualmente dell'anulare, se riceve i suoi nervi dal radiale ». E, poco dopo, di fronte a casi nei quali trova una doppia innervazione, non esita ad ammettere una compartecipazione degli interossei nella formazione di questi « muscoli indipendenti ».

Quale si presenta alla dissezione, questo muscolo fa l'impressione di essere intimamente compreso nella fascia interossea. Tolti i tendini de' normali estensori e tolta la fascia media in un con le formazioni muscolari anomale del primo tipo che eventualmente essa può contenere, appare in corrispondenza del terzo spazio interosseo, al disotto di una aponeurosi più o meno trasparente, una lamina muscolare più superficiale di quanto non sia normalmente l'interosseo dorsale di questo spazio. Sollevata questa aponeurosi il muscolo si può, per tutta la sua lunghezza, isolare completamente dai sottostanti interossei, i quali sono alla loro volta ricoperti da un foglietto aponeurotico proprio. Il muscolo anomalo è cioè compreso fra le due lamine della fascia profonda della mano.

Distalmente, verso le teste dei metacarpei, le lamine fasciali si vanno tutte perdendo per dar luogo al tessuto connettivo adiposo che giace abbondante alla estremità distale dello spazio. Nei casi invece in cui esiste il muscolo in que-

stione, anzichè perdersi verso l'estremità distale, i due foglietti della fascia si fanno più robusti, perchè si fondono insieme, formando come un ponte, sotto il quale passa l'estremità distale dell'interosseo dorsale pel 3° dito e volare pel 4°. In questo ponte si vedono talvolta delle fibre tendinee, divergenti a guisa delle branche di un V, che rappresentano il vero tendine terminale del muscoletto abnorme e si attaccano alle teste dei due metacarpei contigui.

La chiave per spiegare simili formazioni, mi pare si trovi in quei muscoli, che, avendo gli stessi rapporti con le fascie e la stessa innervazione, si attaccano distamente alla diafisi del 4° metacarpeo talora per un tratto abbastanza lungo. Essi partono il più delle volte contemporaneamente dalla base del 3° e 4° metacarpeo, o anche da quella del 4° soltanto. La direzione delle fibre di un siffatto muscolo non è perfettamente parallela all'asse dello spazio interosseo, ma naturalmente, dato il modo di inserzione, un po' obbliqua. Ora, se si trattasse veramente di fasci staccatisi dai piani muscolari estensori, questa direzione avrebbe dovuto insorgere secondariamente, poichè le fibre dei muscoli estensori sono parallele all'asse degli spazii interossei.

Invece si può notare come normalmente si trovino delle fibre parallele a quelle del muscolo soprannumerario in questione nel muscolo interosseo dorsale subito sottostante (quelle staccantisi dal 3° metacarpeo).

In secondo luogo è difficile poter attribuire a tale muscolo soprannumerario il valore che hanno probabilmente le formazioni del primo tipo, di una delaminazione nuova del piano muscolare estensorio, perchè qui si osserva un completo distacco dai muscoli estensori normali, mentre per i muscoli del primo tipo sta il fatto dell'intimo rapporto con essi nella inserzione distale.

E questo senza tener conto della innervazione, che essendo data sempre, se non esclusivamente, almeno in parte, dal nervo cubitale, indica una indipendenza certa dalla musculatura estensoria.

Non resta perciò che riferirsi alla ipotesi formulata e non completamente ammessa dal Bühler, che si tratti di parti

staccatesi durante lo sviluppo dalle masse muscolari primitive degli interossei, poichè, riguardo alla ipotesi dell'origine da germi di nuova formazione, ammetto con Barclay che bisogna ricorrervi proprio solo quando nessuna altra origine possa essere sostenuta.

Molto probabilmente il distacco dagli interossei avviene allorquando essi vengono a prendere la loro definitiva posizione.

È notevole la coincidenza di due fatti: 1°) che le formazioni di questo gruppo compaiono, almeno per quanto risulta dai numerosi casi che ho potuto osservare (trentadue) e da quelli che trovo descritti e disegnati dal Bühler, esclusivamente nel 3° spazio interosseo; 2°) che durante lo sviluppo degli interossei dorsali, i quali, dopo essersi formati e divisi, come i volari, sulla faccia palmare della mano, migrano poi verso la faccia dorsale in tempi diversi, il primo a raggiungere il dorso della mano è appunto quello del 3° spazio, come dimostra recentemente (1905) Gräfenberg (14).

Non mi pare quindi affatto infondata l'ipotesi che nella formazione dei muscoli di questo gruppo si tratti di una delaminazione del 3° interosseo dorsale, il quale si trova già al suo posto, mentre gli altri o sono ancora alla faccia volare della mano od hanno appena cominciata la loro migrazione. É naturale che la parte delaminata tragga seco il suo nervo.

Le fibre muscolari così staccatesi si vengono a trovare, allorquando si forma la fascia interossea, incluse in essa e prendono inserzione prossimale al mesenchima condensato del piano scheletrico, oppure restano semplicemente attaccate alla fascia. Secondo che la loro direzione è un poco obliqua nel senso radioulnare, e cioè sono parallele alle fibre del normale interosseo, che trovano attacco al 3° metacarpeo, oppure è longitudinale, prendono distalmente la loro inserzione o al corpo del 4° metacarpeo nel primo caso, o ad ambedue i metacarpei contigui nel secondo. In quest'ultima evenienza possono anche perdersi semplicemente nella parte distale robusta della fascia e funzionare come tensori di essa.

Noto nelle figure del Bühler degli attacchi al 3° osso metarcarpeo e mi pare che si possano spiegare in modo

del tutto analogo: e cioè si tratti di fibre parallele a quelle dell'interosseo normale, le quali trovano prossimalmente appoggio al 4º metacarpeo.

IIº GRUPPO. *Capi accessorii dei m. interossei dorsali.* - Si possono in esso raccogliere i muscoli soprannumerarii che hanno i seguenti caratteri comuni:

1º L'inserzione distale con quella dei normali interossei dorsali, che essi raggiungono più o meno presto, decorrendo talora per un certo tratto nello spessore degli interossei in una specie di doccia e mantenendovi una certa indipendenza.

2º Il poter appartenere a uno qualunque degli spazii interossei.

3ª L'essere separati dal sottostante interosseo dorsale mediante il foglietto profondo della fascia interossea soltanto per un certo tratto e non per tutta la loro lunghezza.

Le inserzioni prossimali dei muscoli di questo gruppo sono più variabili ancora di quelle di tutti gli altri e così pure la direzione: essi partono infatti dalle ossa o dai legamenti, o dalla fascia profonda del metacarpo o del carpo, talvolta in posizione tale da dover incrociare uno o anche due delle ossa metacarpee per raggiungere il muscolo interosseo dorsale, unitamente al quale ciascuno di essi va ad inserirsi.

Variabilissimo ne è pure l'aspetto: sono ora molto esili, ora così robusti da presentare una massa maggiore di quella dell'interosseo nel quale terminano: prossimalmente sono anch'essi o subito carnosi, od attaccati a un tendine largo e breve: verso la parte distale si assottigliano ed in essi si può anche isolare un tendine più o meno lungo prima della completa fusione con l'interosseo.

Per il loro modo di inserzione distale tali muscoli non si possono considerare come vere formazioni a sè: mi pare quindi sufficientemente giustificato il nome loro dato da Weber e Collin di *« capi accessorii degli interossei. »*

È appunto da questi muscoli del secondo gruppo del secondo tipo, innervati dal nervo cubitale, che il Barclay è partito per venire all'ipotesi che esistesse un rapporto tra la musculatura soprannumeraria del dorso della mano e la musculatura interossea. L'errore del Barclay è quello di aver

voluto estendere una ipotesi certamente ammissibile per alcuni casi a tutti gli altri e quindi anche a quelli pei quali assolutamente non regge. Anche riguardo ai rapporti con le fascie non mi pare che questo A. sia completamente esatto. Egli infatti ammette che tutte le formazioni soprannumerarie del dorso della mano giacciono sotto la fascia media: nelle dissezioni eseguite io non ho potuto convincermi di questo fatto, poichè quelle ascritte al primo tipo sono comprese fra due foglietti della fascia media e quindi in essa contenute, non già poste al disotto.

Però pei muscoli di questo gruppo le cose stanno veramente nel modo indicato dal Barclay: può darsi che per essere grandissima la loro frequenza in esse soltanto si sia imbattuto l'A. nelle sue ricerche.

La derivazione dalla normale musculatura interossea di questi muscoli soprannumerarii del secondo gruppo avviene in un modo un po' diverso che non quella dei muscoli del primo: poichè qui non si tratta di parti del tutto staccate, ma semplicemente di fasci aberranti, che, nella migrazione degli interossei, non hanno trovato il punto di inserzione sulle ossa metacarpee contigue dello spazio, sulle quali ha preso attacco la parte maggiore dell'interosseo a cui appartengono. La più semplice espressione di questo fatto noi troviamo in quei casi, considerati ancora come normali, in cui questi fasci si sono fissati semplicemente alla fascia che ricopre gli interossei. Un grado di poco più avanzato si ha negli altri casi in cui le inserzioni degli interossei dorsali, oltrechè ai corpi dei metacarpei, si fa anche alla faccia dorsale della base dei metacarpei stessi. Già in queste condizioni molto semplici si può osservare come i fasci originati da parti diverse delle normali tengano una certa indipendenza, anche allorquando si immettono tra i fasci normalmente inseriti, sicchè molte volte, affondando fra questi ultimi lo scalpello si può aprire una vera doccia, nella quale è possibile isolare i fasci d'origine non normale.

L'esagerazione di simili fatti porta alle svariate disposizioni di veri capi accessori, i quali però sono sempre distalmente uniti al tendine degli interossei normali.

Che si tratti veramente di fasci aberranti mi pare anche

dimostrato da ciò che la parte, la quale subisce una vera migrazione dalla faccia volare alla dorsale della mano, è la prossimale, poichè anche a completo sviluppo l'inserzione distale rimane piuttosto verso la faccia volare ed è quindi probabile che nel movimento migratorio resti fissa o quasi: si comprende come possa insorgere una variabilità notevole nell'inserzione prossimale dei fasci, che da questa parte appunto hanno subito il maggior spostamento.

È noto come i fasci carnosi dei muscoli interossei dorsali normali si dispongono rispetto al loro tendine di inserzione come le barbe di una penna: i fasci soprannumerarii conservano di solito questa direzione: soltanto, forse perchè per una ragione qualunque non hanno potuto trovare appoggio ai metacarpei contigui dello spazio cui appartengono, hanno preso il loro punto d'appoggio a una certa distanza. Ciò spiega come molto frequentemente la direzione dei capi accessorii sia obliqua, così che il muscolo incrocia ad X uno o perfino due metacarpei nel suo decorso.

Per quanto si riferisce ai rapporti con le fascie già abbiamo detto come normalmente la fascia interossea verso le teste dei metacarpei vada degenerando in tessuto connettivo lasso contenente adipe. Da questo fatto il Barclay prende occasione per spiegare come i capi accessorii degli interossei possano portarsi al disopra della fascia profonda per attaccarsi alla faccia profonda della fascia media. Però, piuttosto che compresi tra la fascia profonda e la media, a me risulta che di solito i capi accessorii giacciono fra le due lamine della fascia profonda o interossea; anzi di queste lamine quella profonda presenta sovente quegli ispessimenti fibrosi già ricordati e frequenti ad osservarsi, posti a guisa di ponti tra i metacarpei contigui: immediatamente sopra tali ponti corre spesso il muscolo soprannumerario. Alcune volte, veramente, però non di regola, pare che i capi accessori possano superare il foglietto superficiale della fascia profonda e persino la fascia media.

Il rapporto dei muscoli del secondo gruppo con la fascia interossea sarebbe quindi analogo a quello dei muscoli del primo gruppo, è però molto meno intimo: inoltre il foglietto

profondo, allorquando si tratta di capi accessorii degli interossei, si arresta assai prima che non quando si tratta di muscoli sovrainterossei, poichè deve lasciar passare il muscolo che si affonda nell'interosseo normale.

Sebbene questi capi accessori degli interossei possano trovarsi in uno qualunque degli spazii interossei, tuttavia sono più frequenti nel 2° e, per quanto molto meno, nel 3°, cioè in quegli spazii in cui normalmente (escluso il 1°) gli interossei dorsali sono più robusti. Si comprende come essendoci forse già nel periodo dello sviluppo, allorquando avviene la migrazione verso il dorso della mano, una robustezza maggiore in quelli destinati a questi spazii, sia appunto fra di essi che alcuni fasci, trovando il campo di normale inserzione già occupato dagli altri, debbono ricercarne uno nuovo.

Sebbene tanto i muscoli sovrainterossei dorsali del 3° spazio quanto i capi accessori degli interossei derivino tutti con molta probabilità dalla musculatura interossea normale, tuttavia questa derivazione va intesa in senso diverso per l'uno e per l'altro gruppo. Riassumo a questo riguardo i principali punti differenziali.

1° Pei muscoli del primo gruppo si tratta di una *separazione completa* di fibre da un muscolo interosseo dorsale, le quali dànno luogo a una formazione muscolare indipendente, mentre per quelli del secondo gruppo si tratta semplicemente di fasci aberranti.

2° Pei muscoli del primo gruppo la delaminazione avviene probabilmente *in un limitato spazio di tempo* corrispondente a quello in cui il solo interosseo dorsale del 3° spazio si trova già al suo posto, poichè se così non fosse non si comprenderebbe perchè tale delaminazione dovrebbe avvenire, se non sempre, come a me risulta, almeno con una così spiccata prevalenza nel 3° spazio interosseo. Noto a questo proposito che io non tengo conto di ciò che avviene nel 1° spazio interosseo, poichè questo presenta una particolare struttura. Il muscolo interosseo dorsale di questo spazio segue subito nella sua migrazione quello del 3° (Gräfenberg), ed in vero non di rado presenta dei fasci soprannumerarii non

solo nell'uomo, ma anche nelle scimmie superiori, che meriterebbero uno studio a parte.

3° Che nella formazione dei muscoli sopranumerarii del primo e del secondo gruppo si tratti di due processi di delaminazione indipendenti l'uno dall'altro è anche provato dal fatto che non solo si può trovare nel 3° spazio tanto un muscolo sovrainterosseo, quanto un capo accessorio, ma che queste due formazioni possono coesistere e congiungersi, lasciando tra di loro un tendine intermedio a dimostrare che si tratta di una riunione secondaria.

Terzo tipo.

Combinazione di forme dei tipi e gruppi precedenti.

Anche i due tipi descritti e le loro varie modalità possono riscontrarsi in una stessa mano: è questa anzi una delle ragioni che mi hanno indotto a pensare che non tutte le differenti formazioni avessero l'identica origine. Un muscolo del primo tipo può trovarsi sovrapposto ad uno del secondo, mantenendosi da esso indipendente. Alcune volte invece questa indipendenza si perde e allora veniamo ad avere delle forme di passaggio dall'uno all'altro gruppo, le quali si presentano in due differenti maniere, per cui anche di questo terzo tipo si possono fare due gruppi.

In un *primo gruppo* si possono comprendere le forme di fusione che si manifestano con un muscolo ad un solo ventre, ma innervato contemporaneamente da due nervi.

In un *secondo gruppo* invece si possono comprendere le forme in cui la fusione dà luogo ad un muscolo provvisto di un tendine intermedio, cioè digastrico.

A dire il vero io non ho trovata mai la doppia innervazione: nel lavoro del Bühler invece sono descritti e interpretati alcuni di tali casi. Si tratta sempre di muscoli molto simili pel loro aspetto a quelli che io ho classificati nel primo gruppo del secondo tipo (*m. sovrainterossei dorsali del terzo spazio*).

Però alcuni anni prima che li descrivesse Bühler, il Barclay prevedeva la possibilità di muscoli soprannumerarii doppiamente innervati: ed infatti egli scriveva: « Se, come è possibilissimo, il muscolo ha una doppia innervazione (nn. radiale e cubitale) non si può mettere da parte la mia ipotesi (derivazione dei muscoli soprannumerarii del dorso della mano dagli interossei) ». Le ragioni che adduce per spiegare la doppia innervazione sono due: 1°) che si tratti di fusione secondaria di due prodotti di segmentazione distinti (Paterson). 2°) che quando un muscolo di un distretto di innervazione tende a invadere un altro distretto di innervazione riceve rami dal nervo di quest'ultimo, come sarebbe dimostrato dagli interossei del piede doppiamente innervati e dalla normale doppia innervazione del muscolo diaframma (n. frenico e intercostali). Ambedue queste spiegazioni sono completamente accettabili.

Che i casi di muscoli soprannumerarii del dorso della mano doppiamente innervati rappresentino *tutti* un prodotto di fusione di parti staccate dalla musculatura estensoria con parti staccate dalla musculatura interossea non è probabilmente esatto, come non credo sia un fatto così costante come apparrebbe dai pochi casi del Bühler la doppia innervazione dei muscoli che io chiamo *sovrainterossei del terzo spazio*. Che tuttavia *qualche volta* queste forme a doppia innervazione possano davvero rappresentare la fusione di un *estensore soprannumerario* (1° tipo) con un *sovrainterosseo del terzo spazio* (2° tipo, 1° gruppo) mi pare abbastanza provato dalla figura 7ª del lavoro del Bühler, dove un sovrainterosseo ad inserzione distale metacarpea presenta pure un fascio che si comporta come estensore soprannumerario.

Non mi risulta personalmente che esistano dei capi accessorii degli interossei doppiamente innervati, mi pare di vedere questo fatto nella figura 9ª del Bühler. Le spiegazioni potrebbero essere anche qui quelle date dal Barclay.

È facile comprendere come parti staccate dagli estensori possano fondersi con quelle staccate dagli interossei, quando si ricordi che nei primi stadii di sviluppo l'aderenza dei piani estensori alle formazioni scheletriche è molto intima. Però

anche nei casi in cui si trova l'innervazione doppia mi pare si debba dare sempre l'importanza maggiòre alle parti derivate dagli interossei, poichè la presenza del nervo cubitale fa fede sicura di questa derivazione, giacchè esso, oltrepassando i limiti del suo campo di innervazione, invade quello del nervo radiale.

Però le forme più facili a trovarsi di questo terzo tipo sono quelle del secondo gruppo, cioè le digastriche. Non è certo cosa nuova il notare la presenza di muscoli soprannumerarii digastrici al dorso della mano: molti ne furono descritti senza che però fosse preso in considerazione il loro valore morfologico. Per essi, come per molti altri del corpo si deve ammettere che siano il risultato della fusione di due formazioni muscolari originatesi indipendentemente.

Nelle mie dissezioni io ebbi la fortuna di trovare non soltanto dei digastrici ben netti, ma anche delle formazioni intermedie che colgono in atto la fusione delle due parti muscolari diverse. Voglio ricordare i casi, già accennati, in cui alla faccia profonda della espansione fasciale, con cui termina di solito un muscolo sovrainterosseo dorsale del terzo spazio, si attaccano delle fibre che, riunendosi distalmente all'interosseo dorsale del terzo spazio stesso, si devono considerare come un vero capo accessorio di questo interosseo. È naturale che la parte della fascia che dà inserzioni a queste fibre, la mediana, più soggetta a trazioni, si ispessisca, mentre le parti laterali, meno esercitate, restano deboli, o possono anche scomparire portandoci ad un vero muscolo digastrico il cui tendine intermedio non è altro che la fascia ispessita.

Qui si tratta della fusione di un muscolo del primo gruppo con uno del secondo del secondo tipo: ed è questa la condizione che più frequentemente si può osservare.

Esistono però anche muscoli digastrici che rappresentano la fusione di un estensore soprannumerario (primo tipo) con un capo accessorio degli interossei (secondo tipo del secondo gruppo).

Dò la descrizione dell'unico esemplare che io possegga, notando che non mi risulta siano stati fino ad ora descritti dei casi identici.

Oss. N. 56. Mano destra. Sesso ♀. Età anni 48. (Fig. 4). Si tratta di un muscolo che si stacca subito al disotto dell'estensore proprio dell'indice dalla massa comune degli estensori profondi. Circa a livello del margine inferiore del legamento anulare esso si getta sopra un lungo tendine, il quale passa a sua volta in un nuovo ventre carnoso a livello del limite superiore del 2° spazio interosseo, dove questo secondo ventre termina sul tendine dell'interosseo dorsale come un solito capo acessorio.

Non è stata conservata l'innervazione dei due ventri, non esito però a supporla data dal nervo radiale pel superiore, dal cubitale per l'inferiore.

È ovvio pensare che qui si tratti della fusione di un estensore soprannumerario, probabilmente del medio, con un capo accessorio dell'interosseo dorsale del 2° spazio.

Non mi avvenne in alcun caso di trovare la fusione di un muscolo del primo tipo con un sovrainterosseo dorsale del terzo spazio in forma digastrica: bisogna quindi ammettere che tale circostanza, se pure si verifica, sia in vero assai rara. Ciò può dipendere dal fatto che i muscoli sovrainterossei sono in rapporto più stretto con la fascia interossea che non i capi accessorii, ed inoltre dal fatto che, per quanto variabili, le inserzioni prossimali dei sovrainterossei lo sono assai meno che quelle dei capi accessorii, non fosse altro per la costanza della direzione.

***

Faccio seguire i dati statistici alla classificazione delle diverse modalità ed alle varie considerazioni che son venuto esponendo, perchè alle cifre che darò si possa attribuire il giusto valore.

Nelle 108 mani da me esaminate sistematicamente ho riscontrato in 55 o l'uno, o l'altro tipo od anche (e questo va espressamente notato a maggior delucidazione delle medie percentuali che riferirò in seguito) in molti casi nella stessa mano ad un tempo diversi dei tipi di formazioni muscolari dei quali ho parlato. Quindi i muscoli soprannumerarii del dorso della mano comparirebbero con la frequenza del 50,92 % delle mani.

Il Barclay dal suo esame su 50 mani, attribuendo lo stesso

valore morfologico a tutti tipi di muscoli soprannumerarii trovati viene alla conclusione che essi costituiscano una condizione pressochè normale, ed infatti avendone constatata la presenza in 35 casi viene alla percentuale altissima del 70 %.

Per quanto una notevole differenza esista senza dubbio tra la mia percentuale e quella di Barclay, si tratta però sempre nella serie delle mie ricerche di una cifra elevata assai e la differenza può dipendere semplicemente dal fatto che io ho esaminato un numero di mani maggiore. Anche a me accadde in alcuni periodi delle mie osservazioni di trovare i muscoli soprannumerarii con una frequenza tale da superare perfino quella indicata dal Barclay. Per questa ragione credo che sia probabilmente fuori di luogo il pensare che in realtà possano esistere delle differenze etniche a tale proposito.

Un fatto anzitutto da tenersi presente è che sulla presenza o meno dei muscoli soprannumerarii del dorso della mano non hanno notevole influenza nè il sesso, nè l'età, nè lo sviluppo della musculatura generale, e neppure sono molto notevoli le differenze tra la mano destra e la sinistra. I dati che posso riferire in proposito sono raccolti nella seguente tabella:

Mani	Numero di osservazioni eseguite	Numero dei casi in cui esistevano muscoli soprannumerarii	Percentuale
di Bambini	3	1	
di Adulti Maschi	44	22	50 %
di Adulti Femm.	61	32	52,45 %
Destre	56	29	51,78 %
Sinistre	52	26	50 %

Di 38 individui ho potuto esaminare ambo le mani: in 17 i muscoli soprannumerarii erano presenti da ambo i lati, in 2 soltanta a sinistra, in 3 soltanto a destra.

A questi dati statistici generali faccio seguire quelli, che credo di maggiore interesse, riferibili ai singoli tipi e gruppi di muscoli soprannumerarii del dorso della mano.

Pel *primo tipo* ho trovato 4 casi, quindi la percentuale

assoluta rispetto alle mani esaminate sarebbe del 3,61 °/₀, quella relativa rispetto al numero dei casi in cui una qualunque o ad un tempo diverse contemporaneamente delle formazioni soprannumerarie sono presenti sarebbe del 7,27 °/₀. Secondo Ledouble i *muscoli extensores breves* sarebbero occorsi a Wood, nel 9,80 °/₀ ed a Macalister nel 6,66 °/₀. Il Wood osserva pure come la frequenza sia pressochè uguale nell'uomo e nella donna.

Pel *primo gruppo del secondo tipo* ho trovati 20 casi, quindi la percentuale assoluta sarebbe del 18,51 °/₀, quella relativa del 36,36 °/₀. Le cifre però aumentano se si aggiungono le forme i cui i muscoli sovrainterossei del terzo spazio si uniscono a capi accessori degli interossei (muscoli digastrici): il numero dei casi riscontrati sale a 32, la percentuale assoluta diventa del 29,62 °/₀, quella relativa del 58,18 °/₀.

Pel *secondo gruppo del secondo tipo* ho trovato 37 casi quindi la percentuale assoluta è del 34,26 °/₀, quella relativa del 67,27 °/₀. Se anche qui aggiungiamo le forme digastriche abbiamo 49 casi: percentuale assoluta 45,37 °/₀; percentuale relativa 89,18 °/₀.

Pel *terzo tipo* non ho casi del primo gruppo, 13 del secondo: di questi in 12 si tratta della fusione di muscoli dei due gruppi del secondo tipo (percentuale assoluta 11,11 °/₀, percentuale relativa 21,81 °/₀); in 1, del quale ho dato la descrizione a parte, della fusione di un muscolo del primo tipo con uno del secondo (secondo gruppo).

Ho accennato al fatto che i capi accessorii degli interossei possono trovarsi in corrispondenza di qualsiasi spazio interosseo. Prevalentemente però si trovano in corrispondenza del 2°, più raramente del 3° (5 casi) più raramente ancora del 4° (1 caso) o del 1° (1 caso). Possono anche trovarsene nella stessa mano più di uno in spazii diversi; così in 3 casi ne ho trovati contemporaneamente nel 2° e nel 3° spazio.

* * *

Da quanto sono venuto esponendo si possono trarre le seguenti conclusioni:

1° Alla faccia dorsale della mano dell'uomo possono comparire con grande frequenza (oltre la metà dei casi) dei muscoli soprannumerarii. Se quindi tutti avessero lo stesso valore morfologico, sarebbe quasi da considerarsene come anomala la assenza, tanto più che secondo Barclay, comparirebbero più frequentemente ancora.

2° Questi muscoli però, avendo riguardo al loro modo di presentarsi e alla loro probabile origine, si possono dividere in due tipi fondamentali, ai quali se ne aggiunge un terzo che comprende le modalità risultanti dalla combinazione di quelli dei tipi precedenti: ciascun tipo a loro volta possono essere suddivisi in gruppi come risulta dal seguente paradigma.

Muscoli soprannumerarii del dorso della mano.	I. TIPO. Derivazione dalla musculatura estensoria normale. (Innervazione *N. radialis*).	a) M. derivati dalla parte embrionale del piano profondo estensorio che normalmente scompare (« estensori proprii del medio »).
		b) M. derivati da una nuova delaminazione dei piani estensorii normali (specialmente dal superficiale).
	II. TIPO. Derivazione dalla musculatura interossea normale. (Innervazione *N. cubitalis*).	a) M. derivati dalla completa delaminazione dell'interosseo dorsale del 3° spazio. (« M. sovrainterossei del terzo spazio »).
		b) M. rappresentanti fasci aberranti del m. interosseo dorsale di uno spazio qualsiasi. (« Capi accessorii degli interossei »).
	III. TIPO. Combinazione delle modalità dei tipi e gruppi precedenti. (Innervazione doppia, od esclusivamente dal *N. cubitalis*).	a) Fusione di muscoli del I° tipo con muscoli del II° in forma di « mm. monogastrici a doppia innervazione ».
		b) Fusione di muscoli del 1° e 2° gruppo del II° tipo, o di muscoli del I° e del II° tipo in forma di « mm. digastrici ».

3° I muscoli del primo tipo sono i più rari, mentre quelli del secondo costituiscono la grande maggioranza dei casi: di questi ultimi poi quelli del secondo gruppo (capi accessori degli interossei) sono i più frequenti, sebbene sia assai rilevante anche la percentuale di quelli del primo gruppo (m. sovrainterossei del 3° spazio).

4° Alla domanda se queste formazioni rappresentino un processo progressivo per la specie umana io risponderei negativamente per i muscoli classificati nel primo gruppo del I tipo (*estensor proprio del medio* di origine ulnare), poichè questi

da un lato rendono la mano dell'uomo più simile a quella di molte scimmie, e dall'altro rappresentano probabilmente nell'adulto la permanenza di una parte della musculatura embrionale, che normalmente è destinata a sparire.

Per tutti gli altri casi rispondo affermativamente, poichè (e seguo in questo l'opinione del Kohlbrugge) risalendo la scala animale verso l'Uomo, nelle Scimmie e specialmente negli Antropoidi la variabilità della musculatura della mano si fa ognora più grande senza che un vero parallelo si possa sempre stabilire tra le variazioni che compaiono nell'Uomo e quelle che compaiono negli animali ad esso più vicini. La tendenza alla delaminazione degli interossei ad esempio si trova già negli Antropoidi, ove si manifesta con la comparsa dei *musculi contrahentes digitorum* alla faccia volare della mano: nell'Uomo tale tendenza persiste, ma la delaminazione si fa verso la faccia dorsale.

Del resto la mano dell'Uomo è senza dubbio funzionalmente la più perfetta e nessun animale, quanto l'Uomo, la esercita nei più svariati movimenti: non deve stupire che nuove delaminazioni dei suoi muscoli vengano a costituire nuovi organi, che aumentino ancora la sua alta funzionalità.

Non credo perciò inutile l'aver tentato di riordinare le nostre cognizioni intorno al valore morfologico delle varie formazioni, che compaiono così frequentemente a dimostrare la tendenza della musculatura della mano dell'Uomo a venire aumentata.

Torino, Aprile 1906.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI

1. Ancel A., *Bibliographie anatomique*, T. IX, Fasc. 3, 1901.
2. Banchi A., *Monitore zoologico italiano*, Anno XVI, N. 5, 1905.
3. Barclay Smith E., *Journal of Anatomy and Physiology*, Vol. XXXI, Fasc. 4, 1897.
4. Bardeen C. R. and Lewis W. H., *American Journal of Anatomy*, Vol. I, Fasc. 1, 1901.
5. Bardeleben K., *Verhandl. d. anatom. Gesellsch. a. d. Versammlung in München*, 1891.
6. Id., *Jenaische Zeitschr. f. Naturwissensch*, Bd. XV.
7. Bovero A., *Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, Anno XL, Vol. III, Fasc. 6, 1897.
8. Bühler A., *Morphologiches Jahrbuch*, Bd. XXIX, H. 4, 1902.
9. Calori, *Memorie dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna*, Serie III, T. VII, Fasc. 3, 1868.
10. Chudzinski Th., *Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, T. II, Série III, Fasc. 2, 1898.
11. Id., *Bulletin de la Societé d'Anthropologie*, 1885.
12. Curnow J., *Journal of Anatomy and Physiology*, 1876.
13. Giacomini C., Annotazioni sopra l'anatomia del negro. Seconda memoria. *Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, 1882. Estratto.
14. Gräfenberg L., *Anatomische Hefte*, Bd. XXX, H. 1, 1905.
15. Gruber W., Beobachtungen aus der menschlichen und vergleichenden Anatomie, H. 6, 1886.
16. Kohlbrugge J. H. F., Verhandl. der K. Akademie van Wetenschappen te, Amsterdam, Twede Sectie, Deel V., N. 6, 1897.
17. Ledouble A. F., Traité des variations du système musculaire de l'homme, T. II, 1897.
18. Leuzzi F., *Bollettino della Società dei Naturalisti in Napoli*, Serie I, Vol. XI, 1897.
19. Lewis W. H., *American Journal of Anatomy*, Vol. I, 1901.
20. Macalister A., *Transactions of the R. Irish Academy*, V. XXV, Science, Part. I, 1871.
21. Orrù E., *Monitore zoologico italiano*, Anno XIII, N. 4, 1902.
22. Richard A., *Memoire présenté à l'Académie des Sciences*, 26 gennaio 1852.

22 bis. Ruge G., *Morpholog. Jahrbuch*, Bd. IV, 1879.

23. Sperino G., Anatomia del Cimpanzé, 1897.
24. Tenchini L., *Monitore zoologico italiano*, Anno XIII, N. 3. 1901.
25. Testut L., Les anomalies musculaires chez l'homme, 1884.

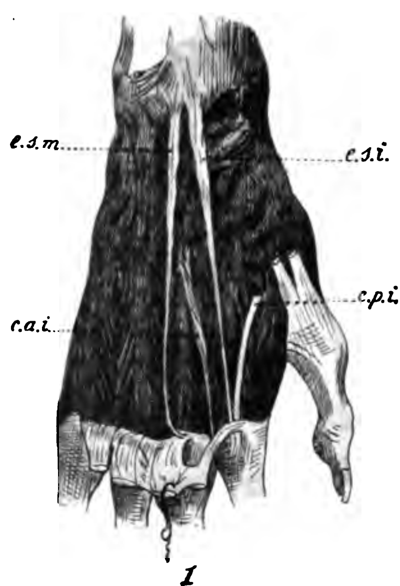
26. Titone M., *Sicilia medica*, Anno I, Fasc. 2, 1889.
27. Varaldi, *Moderno zooiatro*, 1902. (Estratto).
28. Weber A. e R. Collin, *Bibliographie anatomique*, T. XIV, Fas. 3, 1905.

Spiegazione delle figure

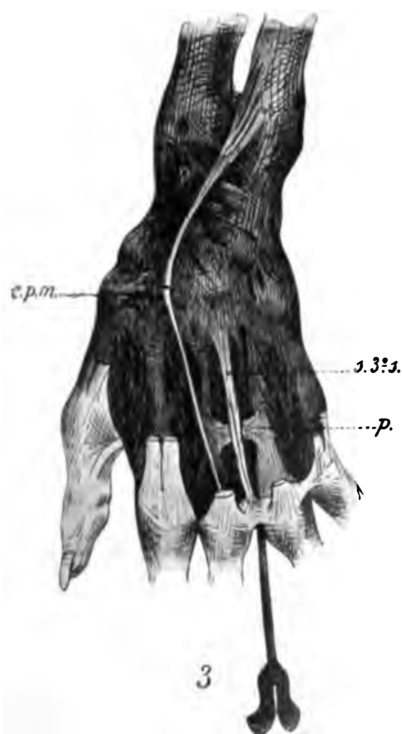
Fig. 1. — Mm. soprannumerarii dell'indice e del medio e capo accessorio degli interossei. (Oss. 13, pag. 299).
» 2. — Mm. estensore proprio ed estensore soprannumerario del medio. (Oss. 58, pag. 299).
» 3. — Muscolo sovrainterosseo dorsale del terzo spazio tipico, e muscolo estensore proprio del medio.
» 4. — M. soprannumerario digastrico. (Oss. 56, pag. 316).

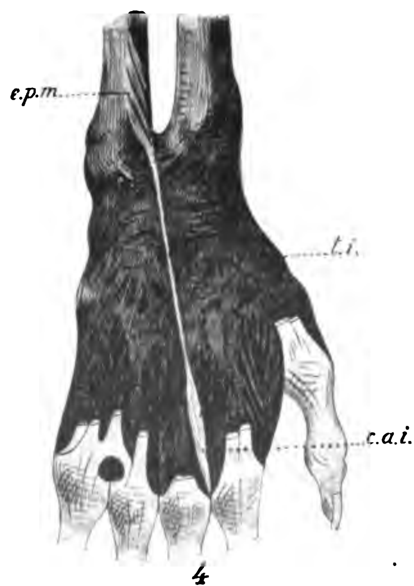
Indicazioni per tutte le figure.

e.p.i = estensore proprio dell'indice.
e.p.m = estensore proprio del medio.
e.s.i = estensore soprannumerario dell'indice.
e.s.m. = estensore soprannumerario del medio.
s.3°s = sovrainterosseo dorsale del terzo spazio.
c.a.i = capo accessorio degli interossei.
t.i = tendine intermedio.
p. = ponte fibrolegamentoso fra due metacarpei contigui.


e.s.m
e.s.i.
c.p.i.
c.a.i.
1


c.p.m.
e.s.m.
2


e.p.m.
s.3°s.
p.
3


e.p.m.
t.i.
c.a.i.
4

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 16.

Istituto di Anatomia patologica dell'Università di Torino
diretto dal Prof. P. Foà

Dott. **Pietro SISTO**

Localizzazioni del bacillo del tifo nell'apparecchio biliare

Fra le numerose complicanze che concorrono ad aggravare il decorso dell'ileo-tifo, furono da molto tempo oggetto di speciale attenzione quelle che riguardano l'apparato biliare. Di esse particolarmente si interessarono i batteriologi che nella presenza e permanenza per lungo tempo del bacillo di Eberth nelle vie biliari videro la causa di recidive e di conseguenze dell'ileo-tifo a distanza anche grande.

I chirurghi per parte loro diedero molta importanza all'infiammazione della cistifelea, prodotta dal bacillo del tifo, perchè questa poteva, dando luogo a perforazioni, rendere necessario l'intervento operativo, che accurate statistiche rilevarono spesso seguito da felice risultato.

Non è qui il caso di dire degli autori che parlarono della presenza e dell'azione del bacillo del tifo nelle vie biliari, in tempi, in cui, essendo ancora assai primitivi i metodi di ricerca batteriologica, non era dato differenziare in modo sicuro il bacillo del tifo dai molti altri che con esso di frequente si trovano associati, e che, quantunque morfologicamente ad esso assai simili, se ne devono distinguere per parecchi caratteri biologici e colturali, e specialmente per la loro azione patogena.

Fra i primi autori che poterono condurre le loro ricerche con metodi rigorosi e giungere così a risultati attendibili vi è il Duprè (1891), il quale parla della presenza di bacilli del

tifo nella suppurazione delle vie biliari molto tempo dopo sofferto l'ileo-tifo.

Questo autore insieme col Guarnieri (1892) che in un caso di infezione primitiva delle vie biliari, senza lesioni intestinali, trovò il bacillo del tifo nella milza e nel fegato dopo morte, e nel sangue 12 giorni prima della morte, preparò la via ai classici lavori del Chiari che ancora oggidì è ritenuto come l'autore più autorevole in questo argomento.

Il Chiari nel 1893 osservò un caso di colecistite tifosa, in cui la cistifelea che era ripiena di pus contenente bacilli del tifo presentava nelle pareti delle zone necrotiche.

In seguito, continuando a studiare l'argomento, il Chiari stesso (1894) osservò che in 19 casi su 22 di morte per ileo-tifo si trovarono i bacilli di Eberth, e generalmente molto numerosi nella cistifelea. In 13 casi fra questi 19 la cistifelea era anche inflammata. Da questi suoi reperti il Chiari concludeva che la presenza del bacillo del tifo nella cistifelea è nel tifo da considerarsi come la regola e che i bacilli nella cistifelea possono proliferare. L'autore non avanzò alcuna conclusione in merito alla questione se i bacilli del tifo giungano alla cistifelea per mezzo delle vie biliari o del sangue.

Gilbert e Girode (1893) studiarono anche la questione dal lato clinico. Essi notarono nel decorso del tifo in un ammalato di 45 anni una grande dolorabilità dalla parte del fegato. L'ammalato guarì, ma dopo cinque mesi presentò non dubbi segni di colecistite; fu operato, e si vide che la cistifelea esportata conteneva un grosso calcolo, con del pus e della bile contenenti dei bacilli del tifo; pure le pareti della cistifelea, che erano assai intensamente infiltrate, contenevano bacilli del tifo.

Anderson (1896) cita pure un caso in cui nella cistifelea, la cui mucosa era ulcerata, si trovarono dei calcoli biliari e bacilli del tifo.

Un caso analogo venne descritto dal Mason (1897) il quale sospettando una colecistite a causa della dolorabilità e della tumefazione esistenti nella regione epatica, potè con una puntura estrarre dalla cistifelea una discreta quantità di liquido siero-purulento, contenente dei bacilli del tifo. Il paziente

guari. L'autore da questo caso trae argomento per discutere alcune questioni generali a proposito della colecistite tifosa.

Egli crede che la diagnosi ne sia molto difficile per la scarsezza dei sintomi e perchè questi possono essere mascherati da molti sintomi concomitanti dovuti all'infezione intestinale; crede che gli agenti patogeni giungano nella cistifelea per le vie biliari piuttosto che per la via del sangue e che essi favoriscano la formazione di calcoli nella vescichetta biliare.

Martin e Keenan (1897) e Richardson (1897) citarono essi pure due casi di colecistite da bacillo di Eberth, il primo con contemporanea colelitiasi.

V. Wunschheim (1898) descrive un caso interessante, di cui dà il reperto anatomico, in cui la cistifelea aveva le pareti ispessite, infiltrate di pus, in molti punti anche necrotiche, e conteneva un calcolo e del pus con dei bacilli del tifo. La cistifelea, perforandosi, aveva dato luogo ad una peritonite saccata.

Keen (1898) facendo una larga statistica delle complicazioni del tifo aventi importanza dal lato chirurgico, trova nella letteratura 74 casi di malattie tifose della cistifelea, di cui trenta con esito in perforazione. Secondo l'autore, i bacilli di Eberth possono rimanere allo stato latente nella cistifelea per 14 anni.

Il caso di Imhofer (1898) ha importanza perchè il processo tifoso della cistifelea comparve tardivamente e perchè, nonostante l'operazione venisse fatta quando già la cistifelea si era perforata ed erano insorti i sintomi di peritonite, si ebbe la guarigione del paziente.

Ryska (1898) cita tre casi di colangite e colecistite osservati in vita nel decorso di un ileo-tifo, ma senza autopsia e senza reperto batteriologico.

Schebrow (1899) esaminò il contenuto della cistifelea in 63 casi di ileo-tifo, trovandovi in 51 casi il bacillo di Eberth, in 36 casi puro, negli altri casi commisto con altri bacterî. In alcuni di questi casi egli potè osservare una colecistite essudativa, in altri una colecistite purulenta con formazione di ulceri.

Robson (1899) tratta la questione dell'importanza dei bac-

terî nella cistifelea, riportando due casi di formazione di calcoli dopo sofferto il tifo addominale.

Richardson (1899) considerò la stessa questione, ed avendo trovato in cinque casi di individui morti per ileotifo dei bacilli del tifo raggruppati in mucchi nella cistifelea, ricorse alle esperienze sugli animali per vedere se gli riuscisse di dimostrare un nesso di causalità tra la presenza dei bacilli nella vescichetta biliare e la formazione di calcoli. Egli iniettò nella cistifelea di un coniglio ccm. 0,5 di cultura di bacillo del tifo che era stata agglutinata col siero di sangue di un tifoso, e nella cistifelea di un altro coniglio due goccie di cultura di tifo in brodo. Egli nutrì questi due conigli insieme con un terzo di controllo con alimenti molto ricchi di fosfato di calcio, e dopo 4 mesi trovò nella cistifelea del primo coniglio un calcolo grande quanto un pisello, negli altri nulla, conchiudendo così che i bacilli del tifo conglomerati nella cistifelea possono essere punto di partenza per la formazione di calcoli.

Questo rapporto venne pure dimostrato dal Droba (1899) con un caso in cui si ebbe la formazione di calcoli nella cistifelea con presenza di bacilli del tifo, diciasette anni dopo sofferto l'ileo-tifo.

Italia (1901) controllò i reperti del Richardson con una serie di ricerche più estesa e più minuta. Egli iniettava nella cistifelea di cani la cultura del bacillo del tifo, e trovava che, se il bacillo non è molto virulento, l'animale sopravvive, la bile cambia la sua reazione alcalina in acida e gli acidi che in essa si formano agevolano la precipitazione della colesterina, formando così dei calcoli.

In tempi a noi più vicini Thomas e Scholberg (1904) citarono ancora un caso di colecistite tifosa con perforazione della cistifelea, operata con esito di guarigione, e Dorr (1905) un caso di colelitiasi in cui coi calcoli si trovarono nella cistifelea pus e bacilli del tifo. Un caso analogo venne descritto ultimamente da Jundell (1905), il quale crede coi sopra citati autori debba darsi importanza alla colecistite tifosa per la formazione di calcoli.

***

Ho voluto raccogliere con una certa cura i lavori più importanti sulle complicazioni del tifo per parte delle vie biliari, perchè ad esse si collegano parecchie questioni interessanti e perchè volevo vedere quale importanza potessero avere due casi da me studiati.

Come appare dal riassunto che più sopra ho fatto dei varî lavori, i casi di colecistite tifosa vennero in buona parte studiati solo per quanto riguarda il loro interesse chirurgico, in rapporto coll'importanza dell'operazione nelle perforazioni, oppure per l'importanza che essi possono avere come causa di colelitiasi o di recidive di tifo a lunga distanza.

Pochi autori invece si occuparono di studiare le alterazioni anatomiche delle vie biliari, ed alcuni parlarono appena di sfuggita di infiltrazione e di necrosi delle pareti della cistifelea.

I miei due casi furono studiati minutamente dal lato anatomo-patologico e batteriologico e dimostrarono due forme nettamente diverse di lesioni della cistifelea.

Il primo di questi due casi potei esaminare in vita, e potei studiare il decorso della malattia nella sala dell'Ospedale Maggiore di San Giovanni Battista diretta dal Dott. Luciano Alvazzi-Delfrate. Del secondo potei avere dal Dott. M. Foa assistente in detto Ospedale una minuta e dettagliata storia clinica.

G. P., d'anni 25, parrucchiere. L'anamnesi ha poca importanza per il caso presente. L'a. sofferse di artrocace al ginocchio sinistro, per cui dovette subire la resezione dei capi articolari. Sofferse parecchie volte di tonsillite suppurativa che rese necessario l'intervento chirurgico. E' bevitore smodato di vino e di liquori; fu sempre intemperante nel mangiare, nel bere, nel fumare e nella venere.

L'inizio della malattia fu fuori del comune assai brusco. L'a. il giorno 11 settembre 1905 incominciò ad accusare forte cefalea e febbre verso sera. Il giorno dopo insorsero anoressia, dolori addominali diffusi, nausea, vertigini, febbre alta. I sintomi si aggravarono rapidamente ed il giorno 16, essendo la temperatura già salita a 40° l'a. venne inviato all'Ospedale.

All'esame dell'a. praticato il 17 mattina si riscontra:

Temperatura rettale 39,3. Polso 80, molle, ritmico, leggermente dicroto.

L'a. giace supino, molto apatico, sensorio ottuso, forte cefalea pulsante totale.

Colorito della cute molto pallido, alquanto tendente al giallastro.

Lingua umida, ricoperta di una spessa patina bianco-giallastra, intensamente arrossata ai margini.

Normale il reperto degli organi toracici. Addome tumido, globoso, piuttosto tese le pareti. Intenso gorgoglio ileo-cecale. Dolente alla palpazione la fossa iliaca destra. Fegato in limiti. Milza notevolmente aumentata di volume; si palpa il polo inferiore col margine duro, arrotondato, un dito sotto l'arco costale. Alvo chiuso da qualche giorno.

Orine: colorito giallo-scuro. Reazione acida. D: 1035. Traccie di albumina. Non glucosio. Diazoreazione poco evidente.

Durante tutto il decorso della malattia la febbre mantenne un tipo continuo, oscillante fra 39,5° e 41°. La temperatura si abbassava dapprima notevolmente con bagni e spugnature, in seguito fortemente cogli antitermici, chinino, criogenina e maretina. La cefalea fu sempre intensissima, il polso si mantenne sempre spiccatamente dicroto con frequenza intorno ad 80.

Dopo cinque giorni dall'entrata nell'Ospedale comparvero parecchie macchie di roseola sulla cute dell'addome e della base del torace anteriormente.

Il 23 settembre l'a. ebbe cinque scariche sanguigne. La frequenza del polso salì a 96 e la temperatura discese a 37°, per poi subito risalire.

Nella notte tra il 24 ed il 25 l'a. accusò improvvisamente forte dolore puntorio localizzato alla regione ipocondriaca destra e fu preso da conati insistenti di vomito.

Al mattino del 25 le condizioni generali dell'a. apparivano aggravate. Il respiro era debolissimo, a tipo costale superiore. L'addome tumido globoso, a pareti tese presentava in corrispondenza del prolungamento della mammillare destra, subito sotto l'arco costale una prominenza globosa, della grandezza di poco più di un uovo. Alla palpazione che solo nel punto indicato era dolorosissima si notava nettamente una resistenza elastica a forma di calotta sferica. Il suono di percussione era in questo punto ottuso, timpanico in tutto il rimanente dell'addome. Quest'area andò in seguito aumentando di volume e spingendosi in basso fino a due cm. sopra l'ombellicale traversa.

27 settembre. — Escursioni respiratorie piccolissime. Respiro costale superiore — 32. P. = 120. Cuore — toni profondi, puri ma

deboli. In tutto l'ambito polmonare respiro aspro, con rantoli a grosse e medie bolle alle basi. Una scarica con sangue.

1° ottobre. Tre scariche con sangue. P. — 124 debolissimo. T. massima = 40,2. Rantoli e sibili sul torace sinistro. Addome tumido, globoso, dolentissimo alla palpazione.

4, ore 17, morte.

Diagnosi clinica. — Ileo-tifo con colecistite e peritonite da perforazione.

L'autopsia da me eseguita il 5 ottobre alle ore 9 1|2 diede il seguente risultato:

Cadavere ben conservato. Rigidità cadaverica persistente. Scheletro regolare. Colorito della cute molto pallido sub-itterico. Mucose visibili molto pallide. Pannicolo adiposo scarsissimo. Cicatrici antiche al collo a sinistra nella regione sottomascellare. Cicatrice con traccie di antica sutura a ferro di cavallo in corrispondenza della faccia anteriore del ginocchio sinistro; anchilosi invincibile dell'articolazione.

L'esame degli organi della cavità cefalo-rachidea non si può praticare essendo solo concessa l'autopsia parziale.

All'esame degli organi toracici si riscontra il cuore di volume un poco inferiore alla norma, perchè le sue carni sono fortemente contratte; l'apice è formato dai due ventricoli. Nulla di particolare alle valvole. agli orifizi ed ai vasi coronarî. Scarsi coaguli biancogiallastri nel cuore destro. Aorta di aspetto regolare.

Il polmone destro presenta un'aderenza totale delle due pleure non difficilmente vincibile; bronchite catarrale diffusa.

Il polmone sinistro presenta le pleure lassamente aderenti alla base, ed è ricoperto da un essudato sierofibrinoso recente. Bronchite catarrale ed ipostasi nelle parti declivi.

Aperto l'addome si osserva un opacamento diffuso di tutto il peritoneo, il quale è ricoperto di un sottile strato di essudato fibrinoso purulento misto a materia fecale liquida che va raccogliendosi in abbondanza nelle parti declivi e specialmente nel piccolo bacino.

La milza è molto dura. alquanto aumentata di volume. La capsula è tesa, trasparente. Il colorito esterno dell'organo è rosso scuro; alla superficie di taglio si osserva che la polpa è molto abbondante, di colore rosso scuro. I reni appaiono in preda a degenerazione torbida.

Nulla di particolare presentano le capsule surrenali.

Le ghiandole mesenteriali sono assai grandi, di consistenza molle, colla capsula distesa, intensamente arrossate specialmente nella sostanza midollare.

L'intestino tenue è ripieno di materiale fecale liquido, di colore giallo. leggermente verdastro. Al termine dell'ileo si osservano numerose, grandi ulcerazioni a bordo molto rialzato, a fondo quasi

completamente deterso, su alcune poche si osserva ancora del materiale necrotico. Allontanandosi dallo sbocco dell'ileo nel cieco. le ulcerazioni diminuiscono in numero ed in grandezza e scompaiono a circa 50 cm. dalla valvola di Bauhin. Un'ulcera, quasi grande come uno scudo, col fondo non ancora completamente deterso, presenta una perforazione grande come la capocchia di uno spillo. La sierosa del tenue, che sul fondo delle altre ulceri si presenta fortemente iperemica, su questa ulcera si presenta ricoperta da essudato fibrinoso-purulento.

Le alterazioni più interessanti riguardano il fegato e le vie biliari. Il fegato è alquanto aumentato di volume, la superficie di taglio appare torbida e le diramazioni biliari sono notevolmente dilatate.

La cistifelea molto aumentata di volume, piriforme coll'apice rivolto in alto e indietro, è rinchiusa fra depositi fibrinosi in via di organizzazione, che la tengono aderente alle parti vicine. Nell'interno essa contiene un pus denso misto a bile, con frustuli di materiale necrotico. Le sue pareti notevolmente ispessite presentano sulla faccia interna numerosissime ulceri a margini piuttosto rilevati, con fondo sottile, ricoperto di blocchi di materiale necrotico di color verde malachite, omogeneo. Le ulceri più grandi, del diametro di 1 cm., si trovano verso il fondo della cistifelea e vanno gradatamente diminuendo di grandezza fin verso lo sbocco nel dotto cistico. Il materiale necrotico, abbondantissimo nelle ulceri più grandi del fondo, va facendosi più scarso nelle più piccole, per scomparire in quelle che si trovano allo sbocco della cistifelea che sono già in gran parte deterse. Il numero delle ulceri è così abbondante che tutta la faccia interna della cistifelea appare come formata da un reticolo di cordoni prominenti, dati dai bordi delle ulceri, intrecciati a delimitare delle maglie di varia grandezza in cui sta il materiale necrotico. Quattro di queste ulceri hanno nel loro fondo un piccolo foro e per mezzo di questi la cistifelea comunica con altrettante sacche ben distinte. Una di queste sacche si protende in avanti ed in alto, è grande come un uovo di gallina ed è delimitata posteriormente, in alto dalla faccia anteriore del fegato, in basso della parte anteriore sporgente delle cistifelea dilatata, anteriormente dalla parete addominale; le due pareti della sacca sono saldate insieme sui loro margini tutto attorno da un denso coagulo fibrinoso in via di organizzazione. Un'altra sacca molto più grande della precedente è diretta da destra verso sinistra è limitata in alto dalla faccia inferiore del fegato, in basso ed anteriormente dalla faccia posteriore dello stomaco ed occupa in parte la retrocavità degli epiploon. Una terza sacca è diretta dall'alto in basso, dall'indietro in avanti e delimitata posteriormente dal colon trasverso subito vicino alla flessura epatica ed anteriormente dalla parete posteriore della ci-

stifelea. Infine, la quarta, più piccola, è diretta dall'alto in basso da destra a sinistra e passa al davanti del rene e della capsula surrenale destra e all'indietro della flessura epatica del colon.

La pareti di queste sacche sono date dagli organi che più sopra ho nominato, sono infiltrate e ricoperte da un denso essudato fibrinoso purulento, colorato in verde dalla bile, ma le due ultime che ho nominato, che evidentemente sono le più antiche presentano un'organizzazione dell'essudato che non è più facilmente rimovibile. Tutte queste sacche contengono del pus misto a bile e brandelli di tessuto necrotico.

Il coledoco è pervio in tutto il suo decorso, così pure il cistico e l'epatico, e la loro superficie interna non presenta alcunchè di caratteristico.

Attorno al dotto cistico all'ilo del fegato, nello spessore del legamento gastro-epatico si osservano numerose ghiandole linfatiche, grandi come un fagiolo od una fava, molli, arrossate specialmente nella parte centrale simili a quelle descritte nel mesentere.

***

Dato l'interesse che mi pareva offrire il caso, istituî subito una serie di ricerche batteriologiche ed istologiche sui vari pezzi.

L'esame del contenuto della cistifelea in preparati a fresco e colorati mi rivelò la presenza di globuli rossi scarsi, di numerosi leucociti e di cellule dell'epitelio della cistifelea col protoplasma profondamente vacuolizzato e col nucleo in cariolisi. In mezzo a questi elementi si trovavano numerosi microorganismi di varie specie, fra cui alcune forme di cocchi di varia grandezza e numerosi bacilli, alcuni molto lunghi e tozzi (5-6 μ), alle volte raggruppati in catene di tre o quattro articoli, alle volte vacuolizzati nel centro, ed altri, molto più numerosi, lunghi due o tre μ, con estremi smussi ed arrotondati, riuniti a volte a due o tre, più spesso a mucchi a forma di cespuglio, di numerosi individui, omogenei, intensamente colorabili colla fucsina fenica, non colorabili col metodo di Gram, assai vivamente mobili.

Un reperto analogo mi diede l'esame del contenuto delle varie sacche in cui però mancavano quasi gli elementi epiteliali.

Gli esami culturali vennero praticati sul contenuto della

cistifelea, delle ulceri intestinali, della milza, delle ghiandole mesenteriche e delle ghiandole tumefatte sopra descritte all'ilo del fegato.

Dalle piastre eseguite per inseminazione di questo materiale ottenni lo sviluppo di numerose forme bacteriche che successivamente frazionai in altre piastre, limitando in seguito le mie ricerche a quelle colonie, ottenute da tutti i vari materiali studiati, che al microscopio si rivelavano composte dei bacilli tozzi che più sopra ho descritto per ultimi. Questi formavano sull'agar due sorta di colonie, le une rotonde, del diametro da 1-2 mm., di colore bianco setaceo, trasparenti, pellucide, piatte, un poco più intense per colore nella parte centrale, le altre alquanto più grandi, pure rotondeggianti, del diametro di 3-4 mm, di color bianco-giallastro, opache.

I bacilli che componevano le prime colonie apparivano un poco più corti degli altri, tutti avevano le estremità smussate, si coloravano coi comuni colori di anilina, non resistevano al Gram, erano mobilissimi. Trapiantate queste due specie sul mezzo nutrizio di Drigaliski e Conradi potei osservare che di esse quella che formava colonie più grandi e di colorito tendente al giallastro dava luogo ad una colorazione rosso viva del mezzo nutrizio, quella che formava colonie più pallide, più piccole e più trasparenti lasciava inalterato il colore bleu del mezzo nutrizio.

Coltivata in brodo, la seconda specie veniva agglutinata dal siero di sangue di un individuo tifoso in proporzione di 1:100, la prima non veniva agglutinata affatto, anche per minore diluizione.

Dati questi risultati, credetti inutile insistere in altre ricerche, essendo abbastanza sicuro di avere così isolato dai varî organi il bacillo di Eberth. Quanto all'altro bacillo che si trovava pure molto abbondante, in base ai caratteri morfologici e culturali si può credere fosse il b. coli.

L'esame degli organi fu praticato su pezzi fissati nei comuni liquidi di Zencker, Foà, Müller, alcool.

Le lesioni che presentano l'intestino, le ghiandole mesenteriche e la milza non si discostano da quelle classiche, descritte da tutti i trattati.

Le ulceri intestinali si possono osservare in varî stadî, l'infiltrazione delle parti vicine e dei follicoli solitari è molto abbondante, alcune sono ancora ricoperte da abbondante materiale necrotico in mezzo al quale si possono vedere numerosi, a mucchi, i caratteristici bacilli, ben evidenti sopratutto nei tagli di pezzi fissati in liquido di Foà e colorati colla miscela del Pappenheim.

Le ghiandole mesenteriche presentano come al solito una grande iperplasia dei loro elementi, i seni assai dilatati sono ripieni di cellule endoteliali desquamate, di globuli bianchi, di detriti di elementi distrutti, in parte liberi, in parte rinchiusi nel protoplasma dei fagociti. Scarsissime sono le aree di necrosi. Le ghiandole del legamento gastroepatico, all'ilo del fegato danno un identico reperto.

La milza ha tutte le caratteristiche di un intenso tumore acuto, con grande abbondanza di globuli rossi in via di distruzione.

Le pareti della cistifelea sono molto ispessite per l'intensa infiltrazione di cui sono sede in tutto il loro spessore. L'infiltrazione è assai più intensa tutto attorno alle ulcerazioni, ma è pure assai evidente in tutti gli strati ed in tutte le parti delle pareti. Tra le varie ulcere, in scarsissimi punti è visibile ancora conservato qualche lembo di epitelio, però la gran parte di esso manca. Subito sotto la mucosa vi sono gli strati muscolari, coi fasci disposti in varia direzione, longitudinali e trasversali, bruscamente interrotti in corrispondenza delle ulcere, il cui fondo è formato soltanto dalla sierosa e dalla sottosierosa, che, già normalmente abbondante nella cistifelea, in corrispondenza delle ulcere è ispessita, infiltrata fittamente, e riccamente vascolarizzata. In mezzo al materiale necrotico, depositato sul fondo delle ulcere si mettono in evidenza numerosissimi i soliti bacilli già descritti.

* * *

M. R. d'anni 26, cuoca. — L'anamnesi remota non ha molta importanza. L'a. è di costituzione poco robusta, sofferse difterite da bambina, anemia a 23 anni e soffre di nefroptosi destra con disturbi gastrici.

La malattia presente si iniziò nei primi giorni di dicembre 1906 coi soliti sintomi comuni ai primi stadî dell'ileo-tifo.

L'a. riparò nell'ospedale di S. Giovanni, sala Dogliotti, il 7-XII-905.

All'esame dell'ammalata non si riscontrava altro che febbre elevata (39,5) lingua patinosa, gorgoglio ileo-cecale con dolenzia della regione. Non era ingrandita l'area splenica, non si notava roseola. P=114 ritmico, regolare.

Orine acide. D=1028. Colore giallo scuro. Abbondante precipitazione di urati. Traccie evidenti di albumina. Non zucchero. Diazoreazione negativa.

La febbre mantenne sempre un tipo continuo, non molto elevata (fra 38,8 e 39,9). Appena dopo più di quindici giorni la milza si rese palpabile. Il decorso della malattia fu caratterizzato dalla grande lunghezza del periodo febbrile e dal persistere della dolorabilità di tutta la regione destra dell'addome, che andò aumentando verso la metà del mese di Gennaio 1906, quando già l'a. si trovava in principio della VII settimana di malattia. Comparve anche allora un ascesso nella regione mascellare sinistra; fu spaccato con abbondante evacuazione di pus. Ciononostante l'a. continuò ad accusare febbre, dolori alla regione destra dell'addome, la cui palpazione provocava una viva difesa muscolare. Insorse inoltre delirio molto agitato, e l'a. due giorni prima di morire presentava sintomi di broncopolmonite con ottusità, respiro bronchiale e rantoli consonanti alla base del polmone destro, con ronchi e sibili sul torace sinistro.

La morte avvenne la sera del 1° febbraio 1906 alla fine della IX settimana di malattia.

L'autopsia eseguita il 3 Febbraio, alle 9 di mattina, dal Professor Pio Foà diede il seguente reperto:

Cadavere abbastanza bene conservato. Rigidità cadaverica scomparsa. Scheletro regolare. Stato di denutrizione generale piuttosto avanzato. L'esame del contenuto della cavità cefalo-rachidea non rivela alcuna alterazione.

Il cuore di volume press'a poco normale, non presenta alcunchè di anormale alle valvole, agli orifizi, ai vasi coronarî.

Broncopolmonite catarrale, confluente del lobo inferiore di entrambi i polmoni con leggiero edema delle parti superiori.

Milza di volume quasi normale. La capsula è opacata, ispessita e notevolmente raggrinzata. La polpa non è molto abbondante, alquanto iperplasico lo stroma.

L'ileo non presenta in atto alcune alterazioni di natura tifosa. Le placche di Peyer ed i follicoli appaiono alquanto iperplastici nell'ultima porzione dell'ileo. Le ghiandole mesenteriali, alquanto aumentate di volume, sono intensamente pigmentate.

Il fegato è notevolmente aumentato di volume, specialmente nel

lobo destro: la capsula è tesa ed opacata. La superficie di sezione dimostra una grande quantità di cavità ascessuali ben delimitate dal parenchima circostante, di varia grandezza. Le più piccole hanno un diametro di circa 1 cm., ma parecchie si fondono insieme e nel lobo destro vi è un conglomerato di questi ascessi del diametro di oltre 10 cm.

Il contenuto, in alcune cavità molto denso, in altre più fluido, è formato da pus colorato in verde giallastro dalla bile. La suppurazione segue le vie biliari che sono fortemente dilatate.

La cistifelea non è aumentata di volume, è poco distesa, contiene del pus misto a bile. La sua superficie interna è rugosa, ma non presenta traccie di ulcerazioni sia in atto che pregresse.

Non vi sono calcoli biliari. La faccia inferiore del fegato è aderente al duodeno ed attraverso a questa aderenza vi è un tragitto fistoloso che mette in comunicazione il fegato col cavo intestinale. I reni si presentano in tumefazione torbida.

***

Appena eseguita l'autopsia feci delle culture per inseminagione e per striscio in agar ed in gelatina del pus degli ascessi del fegato e della cistifelea. Dalle colonie che si svilupparono di cui alcune di piccoli cocchi, altre di bacilli morfologicamente simili a quelli del tifo, isolai queste ultime che si presentavano sotto due forme, l'una di colonie opache tendenti al giallastro, l'altra di colonie più pallide, pellucide, più appiattite e meno grandi.

La prima specie in brodo lattosato diede luogo a sviluppo di gas, in agar lattosato al tornasole diede luogo a colorazione rossa. La seconda non diede luogo a sviluppo di gas in brodo lattosato, lasciò inalterato il colore azzurro dell'agar lattosato al tornasole. Coltivato in brodo questo bacillo mobilissimo veniva agglutinato dal siero di sangue di individuo tifoso in diluizione 100 : 1.

Quanto all'esame microscopico degli organi, poco è necessario dire. Le sezioni del fegato dimostrano la presenza di numerosi ascessi di varia grandezza e di varia età. In alcuni punti si ha appena una piccola area di infiltrazione, in altri si ha una sacca piena di corpuscoli di pus circondata da un alone d'infiltrazione e di iperemia, in altri la sacca marciosa è completamente incapsulata da connettivo, in parte giovane,

in parte già sclerosato. I canalicoli liberi sono molto dilatati ed attorno ai focolai micotici, alcuni di essi hanno proliferato attivamente. Le cellule epatiche nelle regioni più vicine agli ascessi sono compresse, alterate fortemente di forma e più o meno intensamente vacuolizzate.

Le pareti della cistifelea sono fortemente ispessite per l'infiltrazione di tutti gli strati; l'infiltrazione parvicellulare ed in parte plasmacellulare è diffusa specialmente nella sotto mucosa; nella sottosierosa è invece a focolai sparsi. La superficie interna della cistifelea non presenta ulcerazioni di sorta, l'epitelio manca in gran parte perchè macerato nel contenuto della cistifelea, ma tutti gli strati sottostanti sono integri.

Le ghiandole tumefatte, all'ilo del fegato, presentano il solito reperto dell'iperplasia della polpa, con dilatazione e sovrariempimento dei seni.

* * *

I due casi descritti dimostrano due diversi modi di compartecipazione del fegato al processo tifoso.

Nel primo caso, in un individuo affetto da ileotifo grave, nell'acme della malattia, si è sviluppata una colecistite suppurativa, necrotica, con ulcerazioni profonde di tutta la parete della cistifelea. La perforazione di alcune ulceri della cistifelea diede luogo alla formazione di altrettante sacche di peritonite, ben delimitate, con tendenza a rimanere incapsulate ed isolate. L'individuo venne poi a morte per una peritonite generalizzata dovuta a perforazione di un'ulcera intestinale.

Nel secondo caso, in un paziente affetto da ileo-tifo, non grave per acutezza della malattia, ma grave per la lunga durata, verso la fine della settima settimana, si sviluppò una colecistite suppurativa, non necrotica, non ulcerativa, e la suppurazione, seguendo le vie biliari, giunse nel fegato, ove diede luogo alla formazione di ascessi multipli.

Il reperto del primo caso coincide con l'acutezza dei sintomi presentati in vita. La comparsa improvvisa del dolore lancinante, fortissimo, all'ipocondrio destro, l'aumento della

temperatura, la tumefazione caratteristica nella regione epatica, il peggioramento rapido dello stato soggettivo dell'ammalato, coincidono col momento in cui, perforatasi la cistifelea, si formò la prima sacca di peritonite.

Nel secondo caso, invece, il paziente non presentò mai altro che un dolore gravativo continuo ai quadranti addominali di destra, dolore che aumentava alla pressione e che provocava una viva difesa muscolare. Questo dolore probabilmente era l'indizio del lento formarsi della colecistite e del propagarsi della suppurazione nell'interno del fegato.

Data la sintomatologia ed il reperto anatomico presentato dai miei due casi, a me pare si debbano distinguere due forme di ***colecistite*** da ***bacillo*** di Eberth, ***molto diverse, l'una ulcerosa, necrotica, l'altra suppurativa.***

La prima forma si palesa con sintomi molto acuti e presenta la maggiore gravità, perchè il grande assottigliamento delle pareti della cistifelea, in corrispondenza delle ulcerazioni, agevola la perforazione, complicazione sempre molto temibile, quantunque la perforazione della cistifelea non debba ritenersi sempre come mortale, data la tendenza e disposizione delle parti vicine ad isolare il focolaio di peritonite.

La seconda forma ha un andamento meno rapido, presenta dei sintomi molto subdoli e quindi è assai difficile a diagnosticare e presenta il pericolo grave che lentamente la suppurazione si propaghi al fegato, come accadde nel caso da me descritto.

Quanto all'opportunità dell'intervento operativo, a me pare che, sia nell'una forma che nell'altra, non si debba intervenire che quando si è fatta una perforazione della cistifelea, perchè prima i sintomi sono troppo ingannevoli e perchè vi sono ancora tante probabilità di guarigione spontanea che contraddicono ad un intervento operativo, grave per sè stesso e grave per lo stato in cui si trova il paziente dopo aver sofferto o durante una malattia così lunga e debilitante come l'ileo-tifo.

Quando invece è avvenuta la perforazione, l'intervento operativo fatto subito, se le condizioni dell'ammalato sono discrete, come dimostrano buone statistiche, specialmente di

autori inglesi, come quella del Keen, può essere indicato, e sortire buon esito.

La diagnosi differenziale tra peritonite da perforazione dell'intestino e peritonite da perforazione della cistifelea spesso è possibile, e senza gravi difficoltà. Infatti, una perforazione delle pareti della cistifelea dà esito al contenuto che difficilmente può aprirsi una strada ed invadere tutto il cavo peritoneale, per i rapporti speciali in cui si trova la cistifelea cogli organi vicini, e quindi la peritonite rimane limitata. Invece una perforazione dell'intestino, e specialmente dell'ileo, per lo scorrimento continuo delle anse intestinali le une sulle altre, dà luogo ad una peritonite che rapidamente tende a generalizzarsi. Nel primo caso da me descritto, mentre il singhiozzo, il vomito, il polso piccolo e frequente, lo stato generale dell'ammalato, indicarono che si era iniziato un processo di peritonite; il dolore e la tumefazione, limitati alle parti più vicine alla cistifelea, fecero subito pensare ad una peritonite saccata da perforazione della vescichetta biliare.

Per quanto riguarda l'interessante questione, sulla via tenuta dai bacilli del tifo per giungere nella cistifelea, i fatti da me osservati non portano alcun nuovo contributo, e credo che difficilmente la questione possa essere risolta solo in base ai reperti anatomo-patologici. Infatti, è oramai ammesso che nell'ileo-tifo si ha sempre o quasi, per un tempo più o meno lungo, una setticemia tifosa; è quindi possibilissimo che i bacilli di Eberth possano giungere alla cistifelea per via del sangue, e quivi per ragioni speciali di ambiente che a noi sfuggono, possano svilupparsi e dare luogo alle varie lesioni che sono state osservate. Per altra parte, data la continuità naturale delle vie biliari col cavo intestinale, nulla contraddice all'ipotesi che il bacillo del tifo, che in così grande quantità si trova nell'intestino del tifoso, possa coi movimenti vivacissimi che gl'imprimono le sue ciglia, risalire contro la corrente della bile il coledoco ed il cistico fin nella cistifelea. Se nel duodeno, nel digiuno e nelle vie biliari, durante questo suo passaggio, il bacillo di Eberth non provoca lesioni, questo è forse dovuto a speciali condizioni d'ambiente ancora a noi ignote.

Forse si potrebbe giungere ad una soluzione probabile della questione coll'esperimento, ma non mi consta che questo sia già stato fatto.

Invece, le ricerche sperimentali, che più sopra ho citato di Richardson e di Italia, sull'importanza del bacillo del tifo nella formazione dei calcoli biliari, unite coi numerosi casi, descritti dai varî autori, fanno credere che realmente la suppurazione della cistifelea sia un momento di grande importanza nella formazione di calcoli biliari. Questa opinione era già stata sostenuta ed illustrata dal Naunyn nel X° Congresso di medicina interna di Wiesbaden, il quale autore attribuì pure la causa diretta della formazione di calcoli biliari al mutamento che nella reazione della bile viene provocato dall'esistenza di processi infiammatori della cistifelea.

Se nei miei due casi la formazione di calcoli non si ebbe, forse ciò accadde perchè la morte intervenne prima che essa potesse aver luogo.

Torino, maggio 1906.

NOTIZIE BIBLIOGRAFICHE

1. Dupré, Les infections biliaires. Paris 1891.
2. Guarnieri, *Rivista generale di clinica medica* 1892, p. 234-258.
3. Chiari, *Prager medicinische Wochenschrift* 1893. N. 22.
4. *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde*, Bd. XV, 1894, [Ref] p. 648.
5. Gilbert et Girode, *Semaine médicale* 1893, N. 69, p. 550.
6. Anderson, *Medical News*, Vol. 69, 1896, p. 155.
7. Mason, *Boston medical and surgical Journal*, Vol. 136, 1897, p. 449, 468.
8. Martin and Keenan, *Montreal medical Journal*, Vol. 26, 1897, p. 572.
9. Richardson, *Boston medical and surgical Journal*. Vol. 137, 1897, p. 570.
10. Wunschheim v., *Prager medicin. Wochenschr.*, 1898, N. 2.
11. Keen, The surgical complications and sequels of typhoid fever Saunders-Philadelphia 1898, p. 381. [Ref. *Centralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.*, Bd. XI, 1900, p. 280].
12. Ryska, *Münch. medicin. Wochenschr.*, 1899, N. 23, p. 757.
13. Imhofer, *Prager medicin. Wochenschr.*, 1898, N. 15-16.
14. Schebrow, Ueber Cholecystitis beim Unterleibstyphus. Diss. St. Petersburg. [Ref. *Baumgarten's Jahresbericht* 1899. p. 299.
15. Robson, *Edinburgh medical Journal*, 1899. N. 46, p. 218.
16. Richardson, *Journal of the Boston Soc. of. medic. Sciences.*, Vol. 3, 1899, p. 79-81.
17. Droba, *Wiener klin. Wochenschr.*, 1899, N. 46, p. 1141.
18. Italia, *Il Policlinico*, Sez. Chir., Anno VIII, 1901. vol. 7. fasc. 4, p. 153.
19. Thomas u. Schölberg, *Lancet*, N. 4200. [Ref. *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1904, p. 348].
20. Dörr, *Wiener klin. Wochenschr.*, 1905, N. 34.
21. Jundell, *Hygiea*, Jahrg. III, 1905, Bd. 2, p. 204.
22. Foà, *Gazzetta medica italiana*, Anno LVI. 1905, n. 28.
23. Naunyn, Ueber Gallensteinkrankheiten, 1891.

B. Morpurgo. R. Fusari, *Direttori responsabili*.

Ciriè — Stabilimento Tipografico G. Capella — Ciriè

Dott. Fra **Agostino GEMELLI** *dei Minori*

Su l'ipofisi delle marmotte durante il letargo e nella stagione estiva (1)

Contributo alla fisiologia dell'ipofisi

Nel corso di altre ricerche sull'istologia dell'ipofisi dei mammiferi, già pubblicate da me in diverse occasioni (2), ho potuto notare alcuni fatti nell'ipofisi delle marmotte durante il letargo invernale e nella stagione estiva che mi hanno spinto ad ordinare una sistematica serie di ricerche per studiare questa quistione, che sin qui, per quanto consta a me, non fu oggetto di indagini da parte di alcuno, allo scopo di portare un contributo alla quistione tanto discussa della funzione dell'ipofisi.

---

(1) Comunicato al R. Istituto Lombardo Scienze e Lettere nella seduta 8 marzo 1906.

(2) Gemelli, *Boll. Società Medico-Chirurg.* Pavia, giugno, 1900, con una tavola.

Id., *Bollettino Società Medico-Chirurgica.* Pavia, 1903, con 5 tav.

Id., *Rivista di scienze matematiche, fisiche e naturali.* Pavia, 1903.

Id., id., 1905 con una tavola.

Id., id., 1905 con 9 figure.

Id., *Journal de l'anatomie* (Duval), Paris, anno XLII, 1906, n. 1.

Id., *Archivio di Fisiologia.* Firenze, 1906, novembre.

Id., *Memorie Accademia Pontificia dei Lincei.* Vol. XXXV, 1906.

Id., *Anatomischer Anzeiger.* Jena, B. XXVIII, di prossima pubblicazione.

Id., *Rendiconti R. Istituto Lombardo di scienze e lettere.* Seduta 8 marzo 1906. S. II, vol. XXXIX.

La dott. R. Monti (1) ha recentemente riassunte le estese e diligenti sue ricerche sui varî organi delle marmotte ed ha stabilito che durante il letargo si arresta la proliferazione dei tessuti ad elementi labili e che, subito dopo il risveglio, il rinnovamento di questi tessuti si ravviva con eccezionale intensità, così che ben presto l'organismo si libera da tutte le cellule senescenti.

Ha notato poi che con il risveglio si rinnovano in parte anche molti tessuti che si ritenevano ad elementi stabili, quali il rene, il pancreas, le ghiandole peptiche, il fegato ecc.; e che tale rinnovamento avviene con una certa intermittenza, variabile da organo ad organo, da specie a specie. Da tutto ciò ha tratta la conclusione che questi fatti, i quali ci danno l'indice istologico dell'attività funzionale dei singoli organi, ci autorizzano ad affermare che nel sonno ordinario si riposano soltanto i muscoli ed i centri più elevati, mentre nel letargo dormono quasi tutte le cellule dei più diversi tessuti.

Stabiliti questi fatti, si presentava in sommo grado interessante il vedere qual è il comportamento dell'ipofisi durante il letargo e al risveglio, e ciò per le seguenti ragioni.

Come è noto, noi ben poco conosciamo della funzione dell'ipofisi.

Quanto al suo lobo nervoso, ad onta della conoscenza abbastanza minuta della sua struttura, quale abbiamo per le ricerche di R. Cayal e per le mie, confermate da Gentès e da Pirrone, nulla sappiamo di positivo sulla sua funzione. Le ipotesi di Andriezen, Julin, di Van Beneden non corrispondono ai fatti dimostrati più tardi; quanto fu osservato da Boeke, da Bochenek e da me sull'infundibulo dei pesci, può far pensare ad una sua possibile funzione come organo di senso; ma questi risultati sono ancora incompleti; quanto ai mammiferi le ricerche di Cyon furono combattute e dimostrate erronee da una lunga serie di studiosi.

---

(1) R. Monti, Le leggi del rinnovamento dell'organismo studiate negli animali ibernanti: *Rendiconti R. Istituto Lombardo di scienze e lettere*. Serie II, vol. XXXVIII, 1905.

Id., *Archivio di fisiologia*, vol. II, fasc. IV, settembre, 1905.

Ben diversa è la quistione della funzione del lobo ghiandolare. Su questo punto si sono susseguiti numerosi lavori e tuttora è vivo il dibattito delle opinioni. Secondo Wiedersheim, Guerri, Rossi, Corning, i quali si fondano puramente sui risultati delle indagini embriologiche, il lobo ghiandolare dell'ipofisi è un organo rudimentale. Ad un medesimo risultato giungono le indagini di Lomonaco, Van Rymberk, Gaglio, Friedmann e Maas, i quali giudicano che tutta l'ipofisi è un organo inutile all'organismo.

Secondo una serie non meno numerosa di altri studiosi, l'ipofisi è invece un organo indispensabile, benchè non si sia potuto fin quì dimostrare con certezza qual'è la sua funzione. Le opinioni di costoro si possono raggruppare in tre categorie. Alla prima appartengono quegli studiosi che ne fanno una ghiandola con azione sul cervello, sia che agisca direttamente regolando la pressione sanguigna (Cyon), sia che agisca indirettamente elaborando alcune sostanze necessarie al trofismo del cervello (Collina). Alla seconda appartengono coloro che attribuiscono all'ipofisi una funzione in rapporto diretto con la sua secrezione interna la quale (secondo Vassale e Sacchi, Caselli, Pisenti, Mairet e Bosch, ed altri ancora) avrebbe il compito di regolare l'equilibrio di alcune sostanze tossiche, le quali « prevalendo possono provocare l'accrescimento tumultuoso di alcuni tessuti dell'organismo, così come con la loro mancanza possono provocare l'arresto di sviluppo e la cachessia ».

Alla terza infine appartengono coloro che, come Guerrini, Torri, Pirrone ed altri ancora attribuiscono al lobo ghiandolare dell'ipofisi l'elaborazione di due sostanze, l'una delle quali non avrebbe azione diretta sull'organismo, l'altra avrebbe un'azione antitossica.

È da notarsi poi che il compianto dottor Marenghi riuscì a dimostrare negli animali, cui era stata praticata la esportazione totale delle capsule surrenali, una proliferazione degli elementi della porzione ghiandolare dell'ipofisi, della quale è facile rendersi conto pensando alle funzioni delle capsule surrenali; e che io riuscii a dimostrare la proliferazione degli stessi elementi sottoponendo gli animali ad intossicazioni spe-

rimentali, intossicazione resa manifesta dalla comparsa di numerose cariocinesi anche dopo pochi giorni di ripetute inoculazioni di tossine e di sostanze venefiche. Questi fatti, insieme con quelli fornitici dall'anatomia patologica, depongono per una probabile funzione antitossica della ipofisi, come ho ampiamente dimostrato nelle mie pubblicazioni precedenti.

Recentemente Salmon (1), basandosi su considerazioni cliniche sulle varie forme morbose nelle quali si ha un'alterazione dell'ipofisi e sul fatto che la funzione dell'ipofisi è, secondo alcuni autori, strettamente legata alla nutrizione degli elementi nervosi, avanzò l'ipotesi che il sonno fisiologico sia « essenzialmente dovuto alla secrezione del lobo ghiandolare dell'ipofisi ».

Da tutto ciò risulta evidente che lo studio del lobo ghiandolare dell'ipofisi nelle marmotte, eseguito comparativamente durante il letargo, al risveglio e nella stagione estiva, presenta uno speciale interesse. Infatti il verificare in esso fatti consimili a quelli stabiliti come legge generale dell'organismo, avrebbe dovuto dar modo da un lato di sciogliere la quistione se il lobo ghiandolare dell'ipofisi è un organo rudimentale, ovvero un organo attivamente funzionante; dall'altro di comprovare o di combattere le ipotesi sin qui emesse sulla funzione di quest'organo.

Vediamo ora quale fu il risultato delle mie indagini in proposito.

Mi sono procurato 22 marmotte adulte (*Arctomys marmota, Schreb.*) e ne ho sacrificate alcune nel letargo, alcune nei varî giorni successivi il risveglio primaverile, altre durante la stagione estiva. Tutte quante erano state tenute in osservazione per un anno circa. Per lo studio dell'ipofisi mi sono valso di varî fissatori e in ispecie del liquido di Flemming, di Hermann, della miscela osmio-bicromica, della soluzione satura di bicloruro di mercurio e del liquido di Zenker; per la colorazione, oltre delle comuni colorazioni doppie, mi sono

(1) A. Salmon, Sull'origine del sonno. Studio delle relazioni tra il sonno e la funzione della ghiandola pituitaria. Firenze, 1905.

valso dei metodi di Galeotti, di Benda, di Mann, dell'ematossilina ferrica e del metodo di Bizzozero per lo studio della cariocinesi.

Riassumo brevemente i risultati dello studio istologico della porzione anteriore del lobo ghiandolare dell'ipofisi delle marmotte durante la stagione estiva.

Per la nomenclatura mi servo di quella proposta da me nei varî miei lavori. Da questo studio si ricavano conclusioni uguali a quelle a cui sono giunto con le mie ricerche sugli altri mammiferi, risultati confermati da Gentés, Pirrone, Rossi, Launois e Mulon, e in parte da Sterzi. Ciò che a noi interessa in questo studio speciale è solo l'esame delle cellule ghiandolari. Se ci serviamo dei metodi comuni, ne colpisce la netta distinzione dei due tipi di cellule: cromofobe e cromofile; le prime a nucleo grande, a contorni non nettamente delimitati e a protoplasma tenuamente colorato; le altre invece a protoplasma intensamente colorato e nettamente delimitato, con nucleo piccolo e ricco di cromatina. Non si vedono forme di passaggio tra questi due tipi di cellule.

Le cellule cromofile sono anche qui, come negli altri mammiferi, di tre tipi diversi e cioè: 1) cellule acidofile, il cui protoplasma si colora facilmente con i colori acidi, e perciò dette anche cellule eosinofile (o da altri cromofile in senso stretto); 2) cellule cianofile il cui protoplasma si colora fortemente con l'ematossilina; 3) cellule che ho chiamate di transizione.

Le cellule acidofile sono di forma rotonda e poliedrica, con nucleo posto per lo più eccentricamente, con protoplasma che si colora intensamente con i colori acidi, granuloso per piccoli e numerosi granuli che lo riempiono.

Sono numerose alle parti laterali del lobo ghiandolare.

Le cellule di transizione sono cellule di grandezza maggiore, di forma irregolare, con nucleo grande, alcune volte centrale, per lo più eccentrico; il loro protoplasma si colora con i colori basici; pur in esse è dato notare qua e là, non raramente, dei granuli eosinofili che di frequente hanno l'aspetto di zollette.

Le cellule cianofile sono di maggiori dimensioni delle aci-

dofile, con nucleo piccolo, intensamente colorato, con protoplasma fortemente granuloso, con vacuoli nella vicinanza del nucleo. Esse furono chiamate cianofile, perchè si colorano intensamente in bluastro con l'ematossilina; misurano circa 10 μ; sono per lo più di forma rotondeggiante, talora però sono irregolari; sono per lo più riunite in ammassi alla parte centrale dell'organo.

Taccio, per amore di brevità, di altre fine particolarità e noto che anche con i metodi speciali (ematossilina ferrica, ematossilina al solfato di rame, solfo-alizarinato potassico di Benda) noi vediamo che, oltre le cellule cromofobe, si vedono i tre tipi di cellule cromofile. Vi sono cioè cellule grosse, ripiene di granuli piccoli, rotondeggianti, numerosi, ma fortemente colorati, che occupano tutto il corpo cellulare, lasciando vuoto solo un piccolo spazio in prossimità del nucleo (cellule del 1° tipo). Queste cellule sono sparse in varia misura; però vi sono alcuni punti (nella parte centrale dell'organo sopratutto) in cui sono tanto numerose da occupare da sole parecchi campi microscopici. Vi sono altre cellule ripiene esse pure di piccolissime granulazioni, le quali però sono più tenuamente colorate, ad eccezione di qualche granulo intensamente colorato (cellule del 2° tipo). Da ultimo vi è una terza categoria di cellule cromofile, le quali contengono tre o quattro granuli fortemente colorati (cellule del 3° tipo).

I granuli cromofili sono in generale finissimi, di forma arrotondata, di dimensioni uniformi. Non è raro a vedersi sul fondo distaccarsi qualche grano più voluminoso.

Rimando ai miei lavori citati per i caratteri proprî di questi granuli, specie per il comportamento rispetto alle sostanze coloranti, per le condizioni di solubilità e di fissazione; dirò solo a guisa di conclusione che dallo studio accurato dei varî tipi di cellule ho potuto escludere che le cellule cromofobe si trasformino in cellule cromofile come vogliono alcuni autori, e d'altra parte ho potuto stabilire che le cellule cianofile (cromofile del 2° tipo), ricche di granuli, rappresentano lo stadio culminante delle trasformazioni funzionali delle cellule cromofile, mentre le cellule con pochi granuli grossi e con numerosi vacuoli ne rappresentano uno stadio regressivo.

Questi miei risultati, uguali in tutti i mammiferi e quindi anche nelle marmotte nella stagione estiva, furono confermati da Benda, W. Thom e recentemente da Pirrone.

Ben diversa è la struttura dell'ipofisi delle marmotte durante il letargo. Le ipofisi di queste, in confronto di quelle sacrificate nella stagione estiva, presentano i seguenti caratteri. Le cellule cromofobe rimangono inalterate per numero, forma, grandezza e tingibilità. Ciò che colpisce tosto l'osservatore è invece la diminuzione grandissima di cellule cianofile (cromofile del 2° tipo).

Non si hanno più gli accumuli di queste cellule evidentissimi nelle marmotte sacrificate durante la stagione estiva; sono invece numerose le cellule cromofile del 3° tipo (di transizione) nelle quali si ponno notare numerosi e grandi vacuoli insieme con scarsi granuli cromofili. Ne risulta nel complesso un aspetto caratteristico che non mi fu mai dato di osservare in altro animale, o in queste stesse marmotte, però non in letargo.

Ho allora sacrificato altre marmotte da poco tempo risvegliate e trovai numerose cariocinesi nelle cellule cromofile, cariocinesi elegantissime, regolari, in varî stadî, più frequenti nella zona centrale. Questo fatto è uguale a quello riscontrato in altri organi dalla dott. Monti appunto poco dopo il risveglio. Inoltre, in confronto delle ipofisi delle marmotte sacrificate durante il letargo invernale, il numero delle cellule cianofile è notevolmente aumentato e si hanno numerosissime cellule di questo 2° tipo di cellule cromofile ripiene di granuli caratteristici ed uniformi.

Nessuna mutazione notai nel lobo nervoso, nè in quella porzione caratteristica del lobo ghiandolare, a significato morfologico ben diverso, che ho chiamato nei miei precedenti lavori: porzione posteriore del lobo ghiandolare.

* * *

Questi fatti si prestano a qualche conclusione di un certo interesse.

Innanzitutto anche nella porzione anteriore del lobo ghian-

dolare dell'ipofisi si verifica ciò che fu studiato e stabilito in altri organi: ossia al risveglio della marmotta si rinnovano gli elementi dei tessuti, e anche nell'ipofisi questi fatti ci danno l'indice istologico dell'attività funzionale e del riposo di questo organo. Con ciò abbiamo una prova di più per credere che l'ipofisi non è già un organo rudimentale, privo affatto di funzione, ma bensì un organo attivamente funzionante.

E poichè il letargo è una sospensione completa di tutte le funzioni, e cioè, come diceva il Mangili, « un puro letargo conservatore », noi ci possiamo dar ragione del fatto delle variazioni del numero e dei tipi delle cellule cromofile. Infatti, come ho dimostrato e come fu confermato da numerosi osservatori, i varî tipi di cellule cromofile sono stadî funzionali diversi del medesimo tipo di cellule cromofile. Ora la ipotesi della funzione antitossica del lobo ghiandolare dell'ipofisi, emessa da Vassale, confermata dalle ricerche di Guerrini, di O. e T. Torri, e dimostrata anatomicamente dalle belle esperienze di Marenghi sugli animali scapsulati e dalle mie sulle intossicazioni sperimentali già accennate (nella quale io dimostrai che, sottoponendo gli animali a ripetute iniezioni di sostanze tossiche, compaiono in quest'organo numerose cariocinesi), ci permettono di concludere che la diminuzione enorme del numero delle cellule cianofile (2° tipo delle cromofile) è collegata con la sospensione delle funzioni, caratteristica del letargo, e che l'aumento di esse e la comparsa di cariocinesi è collegata con il riattivarsi delle funzioni al risveglio primaverile e con il conseguente bisogno di neutralizzare le tossine nuovamente messe in circolo.

Tutto ciò ne permette di concludere coll'ammettere che lo studio dell'ipofisi delle marmotte nel letargo, al risveglio e nella stagione estiva fornisce nuova conferma all'opinione secondo la quale l'ipofisi non è nei mammiferi un organo rudimentale ed è da ritenersi invece un organo attivamente funzionante, necessario all'economia dell'organismo; esso cioè, come lo dimostrano anche le mie esperienze succitate e i fenomeni consecutivi alla sua abblazione, e l'iperplasia conseguente alla ablazione di organi a funzione eminentemente antitossica (capsule surrenali, tiroide e paratiroidi), le alte-

razioni delle ghiandole in varie condizióni speciali dell'organismo (gravidanza) e in varie forme morbose nelle quali viene riversata nell'organismo una grande quantità di sostanze tossiche, esplica una funzione antitossica di fronte ad una serie di veleni circolanti nell'organismo e viene a far parte di quel gruppo di ghiandole la cui funzione è eminentemente antitossica (Launois).

Se oltre a ciò noi assimiliamo al sonno il letargo invernale, così come ci è reso lecito dalla nuova teoria emessa con tanto fondamento da Claparède (1), i fatti surriferiti contraddicono formalmente all'ipotesi suesposta di Salmon che il lobo ghiandolare sia l'ipotetico centro del sonno.

---

(1) Claparède, *Archives de psychologie.* Tomo IV, 1905.

Clinica Chirurgica Operativa della R. Università di Torino
diretta dal Prof. A. Carle

Dott. **Eugenio DELFINO**, *assistente*

Linfo-adenoma cistico papillifero della regione parotidea

(Tav. XII)

Mentre la letteratura medica contemporanea è ricca assai di osservazioni relative ai tumori misti delle ghiandole salivari, la cui interpretazione istologica ed istogenetica è tuttora oggetto di vive discussioni, ritenendoli alcuni quali tumori epiteliali sviluppati dagli elementi ghiandolari, altri classificandoli fra gli endoteliomi, altri ancora considerandoli come forme originate da germi branchiali rimasti inclusi nel parenchima ghiandolare, rarissime al contrario sono le notizie che si hanno sugli adenomi puri, tanto della parotide e della submascellare, quanto delle altre ghiandole salivari minori sparse ovunque nella cavità boccale. Questi adenomi, se pur clinicamente si possono confondere coi tumori misti, tuttavia ne debbono venire distinti perchè presentano una fisionomia isto-patologica affatto differente, sia per la natura epiteliale e la disposizione squisitamente ghiandolare delle produzioni cellulari, sia per la struttura assai più semplice dello stroma che non subisce le svariate e caratteristiche metamorfosi proprie dei tumori misti salivari.

Anche i trattati più recenti e completi di chirurgia e di anatomia patologica o tacciono assolutamente su tale entità morbosa, oppure si limitano ad accennare alla grande sua rarità, ricordando le osservazioni di Nasse, Notta, Wagner, Nicoladoni, Wölfler, le quali, secondo alcuni (Volkmann), non reggono nemmeno tutte ad una critica rigorosa; così pure

nelle varie monografie sui tumori salivari è a mala pena fatto cenno della possibilità di forme adenomatose sviluppate nella parotide e submascellare, le quali generalmente vengono avvicinate, istogeneticamente, ad un altro gruppo di tumori epiteliali che prendono origine da resti embrionarî, cioè ai carcinomi branchiogeni; mentre alcuni trattatisti erroneamente includono fra i tumori epiteliali benigni certe alterazioni delle ghiandole salivari legate essenzialmente a processi infiammatori cronici.

Mi è quindi sembrato interessante dare la descrizione particolareggiata di un tumore parotideo a struttura abbastanza dissimile da quelli finora riferiti, esportato dal mio maestro il Prof. Carle, alla cui gentilezza debbo d'aver potuto studiare il caso che istologicamente ha speciale importanza per la sua assoluta rarità.

Riferirò anzitutto assai brevemente la storia clinica.

M. G., medico-chirurgo, ricorre all'Ospedale Mauriziano Umberto I il 1° gennaio 1905 per un tumore alla regione parotidea sinistra.

Gentilizio sano; negativa l'anamnesi remota. La presente malattia data dal 1891; si iniziò sotto forma di un piccolo nodo mobile ed indolente, situato alquanto al disotto del lobulo dell'orecchio sinistro, nodo che andò progressivamente ed assai lentamente aumentando di volume senza determinare il benchè minimo disturbo.

Attualmente si nota alla regione parotidea sinistra un tumore del volume di un piccolo uovo di gallina, discretamente mobile sui piani profondi, a superficie un po' irregolare, ricoperto da cute normale, assolutamente indolente, di consistenza piuttosto dura. L'estremità sua superiore, che solleva leggermente il lobulo dell'orecchio, è più fissa ai tessuti sottostanti ed appare suddivisa come in due gibbosità separate da un leggero solco. Non si palpano ghiandole ingrossate. Salivazione normale. Condizioni generali eccellenti.

Il 3 gennaio il prof. Carle procede all'atto operativo. Il tumore viene estirpato colla massima facilità, essendo completamente capsulato; esso aderisce alla ghiandola parotidea solo in corrispondenza del polo superiore ove si deve applicare qualche pinza emostatica per l'esistenza di vasi abbastanza cospicui. Sutura della ferita. Guarigione per prima intenzione. L'a. lascia l'ospedale il 15 gennaio.

Esame anatomo-patologico. — Il tumore ha il volume di un piccolo uovo di gallina e forma grossolanamente ovalare. La superficie esterna presenta quà e là gibbosità liscie, tondeggianti, a larga base di impianto. Il polo superiore, laddove più intime erano le aderenze colla ghiandola salivare, appare suddiviso in due lobi emisferici, del volume ciascuno di una nocciola, separati da uno spazio triangolare in cui si affonda un sottile frammento di ghiandola circondato da tessuto molle, giallastro, di apparenza adiposa. La massa è avvolta da una capsula connettiva, lamellare, generalmente sottile, aderentissima al tessuto sottostante; la consistenza del tumore è uniforme e non molto dura. La superficie di sezione presenta un colorito bianco-grigiastro, con punti giallo-splendenti sparsi irregolarmente quà e là, e cavità ora puntiformi ora più ampie (fino ad 1-1 $^1/_2$ mm.), di cui alcune vuote, altre occupate da una sostanza giallastra che si lascia esportare con difficoltà. Si vedono ancora sezioni di vasi più numerosi vicino al solco notato in corrispondenza del polo superiore del tumore. Assenza assoluta di nuclei cartilaginei o di tratti molli, d'aspetto gelatinoso, come si osserva invece frequentemente nei tumori misti. Dalla capsula non partono setti fibrosi che si affondano nello spessore della massa neoplastica.

Il tumore viene fissato parte in liquido di Müller, parte in alcool a 90°. Inclusione in celloidina.

All'esame microscopico il tumore appare circondato in tutta la sua estensione da una capsula assai sottile, costituita da esili fascetti connettivi a disposizione concentrica, con numerosi nuclei ovali o bastonciniformi; nella insenatura compresa fra i due lobi in cui appare suddiviso il polo superiore della massa, il connettivo separa abbastanza nettamente il tessuto neoplastico da alcuni frammenti di ghiandola salivare, i quali occupano parzialmente il solco suddetto. In tale spazio, immersi in un lasso tessuto in parte adiposo, si osservano anche alcuni vasi sanguigni (fig. 2 *a*, *b*), fra cui una grossa arteria ed una vena assai ampia, i quali giunti all'apice dello spazio interlobare si addentrano nello spessore della massa tumorale; vi è insomma un peduncolo vascolare che si affonda in questo punto nel tessuto neoplastico, come in un ilo.

Nel tessuto connettivo lasso ed adiposo che circonda i vasi e che contiene anche qualche filuzzo nervoso, si osservano gruppi di acini della ghiandola parotide, fra i quali decorrono sottili fasci connettivi che servono di sostegno pur essi a piccoli vasi sanguigni, talvolta circondati da cumuli di linfociti e da infiltrazioni emorragiche (fig. 2-c). Gli acini salivari presentano una struttura assolutamente normale, tranne quelli in più diretta vicinanza del tessuto tumorale che sono schiacciati e più piccoli, come per atrofia da compressione: in alcuni di essi il lume è ampio, le cellule di rivestimento hanno nucleo evidentissimo e protoplasma povero di granulazioni; in altri le cellule occupano quasi completamente il lume dell'acino, il nucleo appare poco evidente ed il protoplasma è ricco di granulazioni. Si osservano pure alcuni dotti escretori, che seguono generalmente la direzione dei setti connettivi, e sono tapezzati da epitelio cilindrico basso o cubico. Acini e dotti non presentano alcuna traccia di fenomeni proliferativi. Essi sono separati dal tessuto proprio del tumore mercè esili tratti connettivi che si continuano direttamente colla capsula; nello spessore di questa i vasi sanguigni mancano del tutto, e solo eccezionalmente si vedono staccarsi dalla capsula stessa esili setti connettivi che si affondano nel tessuto del tumore.

La struttura della massa neoplastica è abbastanza uniforme; si osserva cioè uno stroma fondamentale in mezzo al quale spiccano numerosissime formazioni epiteliali a guisa di cordoni o tubuli e di cavità di grandezza ed aspetto svariato. Lo stroma è rappresentato quasi esclusivamente da un tessuto adenoide, il cui fine reticolo fibrillare è rilevabile nettamente nei preparati trattati secondo il processo di v. Gieson; nelle maglie sono contenuti elementi linfoidi in gran numero; follicoli linfatici evidenti non si osservano in alcun punto. Solo quà e là tale tessuto è attraversato da qualche esile fascetto fibroso in dipendenza diretta del connettivo che dall'ilo accompagna i vasi nell'interno del tumore. In alcune zone i vasi sanguigni sono discretamente numerosi, in generale piccoli, a pareti muscolari ben sviluppate, circondati direttamente dal tessuto adenoide.

Intorno alle formazioni epiteliali le fibrille connettive dello

stroma si raccolgono spesso in un esile fascetto che le circonda a guisa di una membranella, con nuclei fusati, sottili ed assai lunghi. Da siffatta membrana basale su cui poggiano gli elementi epiteliali, si staccano prolungamenti che costituiscono il sostegno di papille, le quali abbastanza spesso sporgono nell'interno delle cavità maggiori che descriverò fra breve.

Per ciò che riguarda le formazioni epiteliali ora si presentano sotto l'aspetto di piccole cavità regolari, tondeggianti od ovali, tappezzate da elementi assai regolarmente disposti, ora in forma di cavità molto allungate, quasi a budello, con lume non uniforme ed a contorni sinuosi; oppure si osservano ampî spazi cistici dalle cui pareti si dipartono sporgenze papillari più o meno numerose con aspetto e dimensioni varie (fig. 1). Alcune volte le produzioni accennate si raggruppano a 4-10 ed anche più; altre volte appaiono del tutto isolate in seno al tessuto adenoide; talora poi le cavità sembrano schiacciate le une contro le altre, separate però sempre da esili tratti connettivi spesso accompagnati da elementi linfoidi. Esaminando preparati in serie si può facilmente riconoscere che dette formazioni rappresentano in parte cavità isolate, in parte la sezione di tubuli epiteliali a decorso irregolare, serpiginoso.

Il rivestimento epiteliale, il quale posa, come si è detto, sulla sottile membrana basale, è dato generalmente da due strati di cellule; lo strato superficiale, verso il lume, è composto di cellule cilindriche molto alte, disposte a palizzata in modo regolarissimo, con protoplasma striato longitudinalmente e nucleo ovale o bastonciniforme con vari nucleoli uniformemente sparsi, il quale generalmente non occupa la parte basale della cellula, ma si presenta avvicinato alla sua estremità libera. Abbastanza spesso il margine libero di codeste cellule è convesso cosicchè la linea dell'epitelio è segnata da un contorno elegantemente festonato. Lo strato profondo, basale, è costituito da cellule più basse, assai meno regolarmente disposte, ora cubiche ora esagonali, le quali sembrano quasi sempre appoggiate direttamente sulle fibrille connettive circostanti, senza interposizione di membrana anista.

In nessun punto si osservano elementi con ciglia vibratili, nè si riscontrano cellule caliciformi. Frammezzo alle formazioni descritte notansi ancora rari cordoni cellulari pieni, circondati pur essi regolarmente da una specie di membranella limitante, a contorni netti e decorso tortuoso, i quali sono costituiti da elementi di forma svariata, stipati, con nucleo tondeggiante od ovale e protoplasma non granuloso. Eccezionalmente si osserva nei preparati dai pezzi fissati nell'alcool qualche cellula in cariocinesi.

Deviazioni importanti dal quadro descritto non si osservano; debbono però essere accennate alcune particolarità interessanti. Nelle cavità più ampie, ad esempio, si riscontra un rivestimento epiteliale più basso, fino ad essere cubico, e disposto talora in un solo strato; in altre che stanno frammezzo ad uno stroma più ricco di elementi connettivali, l'epitelio diventa addirittura piatto, con scarso protoplasma e nucleo allungato e sottile. Alcune di queste cavità sono così ampie da essere visibili nei preparati ad occhio nudo, raggiungendo il diametro di un millimetro ed anche più; esse hanno forma tondeggiante od ovale, altre volte sono irregolari, a contorno sinuoso od ondulato.

Spesso nel lume di queste ampie cavità sporgono, dividendole quasi in concamerazioni, delle sottili ed assai lunghe propaggini epiteliali a guisa di papille o villosità, ed altre gemmazioni polipose, più grosse, terminanti a clava, le quali, talvolta, si ramificano e sono costantemente sostenute da un fascetto connettivo centrale, infiltrato di elementi linfoidi, che si continua col connettivo che circonda la cavità cistica. La forma e la disposizione dell'epitelio che le riveste non sono dissimili da quelle precedentemente descritte.

A proposito delle sporgenze più voluminose terminanti a clava diremo che il loro impianto sulla parete cistica è costituito da un esile peduncolo sostenuto da sottili fibrille connettivali, ma poi il tessuto di sostegno, allargandosi la sporgenza, appare formato da fibrille connettive solo perifericamente, mentre nella parte centrale è costituito da tipico tessuto adenoide. L'epitelio di rivestimento che tapezza tali sporgenze polipose ne segue i contorni irregolari, festonati, e

talvolta fra esso ed il rivestimento epiteliale della cavità cistica non resta che una sottile fenditura frastagliata. È necessario insistere ancora sul fatto che le proliferazioni epiteliali e lo stroma di sostegno non deviano mai dal tipo fondamentale descritto da principio.

Le cavità cistiche sono più numerose in determinate zone del tumore, e specialmente abbondanti si riscontrano lungo l'insenatura situata al polo superiore del tumore.

Dobbiamo ancora aggiungere che il lume tanto dei canalicoli, quanto delle cavità maggiori per solito non è completamente vuoto, ma contiene sostanze di vario aspetto. Talora si tratta di una sostanza finissimamente granulosa, incolora, depositata in sottile straterello in vicinanza del rivestimento epiteliale, oppure in quantità maggiore così da occupare più o meno completamente la cavità; altrove invece il contenuto è rappresentato da una massa omogenea, non rifrangente, a contorno irregolare, con qualche raro vacuolo, che si colora debolmente colla eosina e coll'orange ed assume un colorito giallo-bruno col metodo del V. Gieson. Nelle cavità maggiori, frammezzo alla sostanza testè accennata, si osservano abbastanza spesso ammassi irregolari, granulosi, debolmente colorati dalla ematossilina, i quali sembrano dovuti a fatti regressivi cui soggiacciono le cellule epiteliali dello strato superficiale, di cui alcune presentano evidenti caratteri degenerativi con nucleo deformato ed anche spezzettato.

A degenerazione cellulare sono pure con tutta probabilità da riferirsi certe masse globose, discoidi, di grandezza variabile (da 6-10 μ. a 25-30 μ.), delle quali alcune omogenee, fortemente rifrangenti, coll'aspetto di goccie oleose, altre invece occupate più o meno completamente da finissime granulazioni di colore bruno-nerastro nei preparati trattati con ematossilina e fucsina acida. Esaminando sezioni non colorate in glicerina od acqua, tali masse si presentano pure rifrangenti; le granulazioni però non sono visibili, onde possiamo escludere si tratti di pigmento.

Qua e là finalmente fra le cellule di rivestimento dei tubuli e delle cavità ed in tutta vicinanza del lume, si possono

scoprire ad un esame attento piccoli blocchi di sostanza trasparente, che si potrebbero interpretare come un prodotto di secrezione degli elementi stessi.

***

Il caso descritto, oltre all'interesse anatomo-patologico, ha pure una certa importanza clinica. Infatti, dato lo sviluppo lentissimo del tumore, la sua mobilità, l'indolenza assoluta, l'assenza di metastasi ghiandolari, si imponeva la diagnosi di tumore benigno; in base poi ad alcuni altri caratteri esterni, specie alla irregolarità della superficie, e considerando la frequenza dei tumori misti salivari, parve probabile l'ipotesi di una tale forma neoplastica, sebbene la consistenza non molto grande e pressochè uniforme non parlasse in favore di un simile diagnostico.

Già il semplice esame macroscopico della massa, per la mancanza di zone cartilaginee e di tratti di apparenza mixomatosa, per la presenza al contrario di piccole e numerose cavità distribuite ovunque, dimostrava come la diagnosi clinica avesse ben poco fondamento; e difatti l'esame microscopico esteso a gran parte del tumore rileva trattarsi di un tumore di tutt'altra natura, e precisamente di un linfo-adenoma cistico.

La diagnosi istologica non presenta alcuna difficoltà, giacchè sulla natura epiteliale del rivestimento dei tubuli e delle cavità descritte non vi può essere dubbio di sorta; la mancanza poi di tessuto cartilagineo e mixomatoso, l'assenza di fenomeni regressivi sotto forma di degenerazione ialina, colloidea o mucosa, così frequenti ad osservarsi nei tumori misti ai quali impartono una fisionomia isto-patologica affatto speciale e caratteristica (cilindromi), ci permettono di escludere il nostro caso dal novero di tali neoplasmi che ad esso rassomigliano solo pei caratteri clinici. Inoltre la regolare distribuzione degli elementi epiteliali, la presenza costante di una membrana limitante attorno alle produzioni tubulari e cistiche, l'assenza assoluta di formazioni atipiche, la rarità di figure cariocinetiche, ci rafforzano nel concetto di una forma neo-

plastica benigna la quale, per l'aspetto morfologico generale, deve essere ascritta agli adenomi. Sull'importanza e sul significato dello stroma adenoide ci fermeremo fra breve.

Se però la diagnosi di natura si presenta oltremodo evidente, altrettanto poco chiara riesce a tutta prima l'interpretazione istogenetica del tumore in esame; e due fatti principalmente concorrono a rendere tale diagnostico oscuro, l'assenza cioè di produzioni simili ad acini ghiandolari nello spessore del tumore, e la particolare struttura dello stroma fondamentale.

Già alcuni caratteri grossolani del tumore descritto, quale l'indipendenza sua del parenchima parotideo, e l'assoluta autonomia dell'apparato vascolare sanguigno, non parlano per un'origine del neoplasma dal tessuto della ghiandola parotide: la presenza anzi di un peduncolo vascolare che si affonda in una specie di ilo, da cui si irradiano nello spessore del tumore vasi sanguigni e setti connettivi, parla piuttosto contro una simile ipotesi.

È bensì vero che il peduncolo vascolare era accompagnato da lobuli ghiandolari, ma questi non presentavano accenno alcuno a fenomeni proliferativi (segni anzi di atrofia da compressione non mancavano), ed erano costantemente separati dal tessuto neoplastico stesso dai fascetti connettivi capsulari (fig. 2); così che tale reperto non ha importanza istogenetica alcuna e deve interpretarsi come un inglobamento di tratti parotidei fra i due lobi della massa tumorale, la quale nel suo lento sviluppo attorno al peduncolo vascolare ha per così dire invaginato od attratto verso di sè una porzione del parenchima ghiandolare vicino.

Che le formazioni epiteliali poi ripetano la loro origine dagli elementi della parotide normale ci sembra assai poco probabile, sia per l'assoluta mancanza di acini ghiandolari nella compagine del tumore, sia pei caratteri delle cellule neoplastiche stesse, le quali nelle produzioni più semplici e tipiche non riproducono l'aspetto dell'epitelio dei dotti escretori e tanto meno dei cul di sacco salivari: la forma cilindrica degli elementi, la loro altezza notevole, la disposizione del nucleo vicino all'estremità della cellula rivolta verso il lume, la

striatura longitudinale estesa a tutto il corpo protoplasmatico, sono caratteri morfologici che mal si confanno con una simile ipotesi.

Nelle cavità maggiori ed in taluni dei tubuli dilatati si osservarono pure forme cubiche ed appiattite, ma queste evidentemente hanno un valore secondario, essendo legate a fatti di ritenzione di secreto, onde formazione di cisti ed appiattimento dell'epitelio di rivestimento. Quand'anche però tale modificazione nei caratteri minuti degli elementi si volesse riferire ad un allontanamento dal tipo fisiologico primitivo, sarebbe pur sempre difficile conciliare la supposizione di un tumore legato ad una proliferazione atipica dell'epitelio dei dotti colle particolarità dianzi accennate.

La struttura inoltre dello stroma è tale da infirmare grandemente l'ipotesi di un'origine ghiandolare della neoplasia: nella parotide furono bensì descritti in condizioni del tutto normali (Kölliker) follicoli linfatici e tratti adenoidi, ma tale reperto non è così costante nè tanto diffuso da poter essere invocato per interpretare le particolarità eccezionali del tessuto di sostegno. Nemmeno mi sembra il caso di dover richiamare l'antica teoria ammessa un tempo in patologia a proposito dei cancri branchiogeni, dello sviluppo cioè di formazioni epiteliali nell'interno di ghiandole linfatiche, giacchè nel tumore esaminato giammai furono riscontrati follicoli linfatici evidenti, mentre il tessuto adenoide si insinua fino al disotto delle più minute produzioni epiteliali, onde esso stesso prende intima parte nella costituzione del tumore e rappresenta certamente un elemento di non poco valore per l'interpretazione istogenetica della neoplasia.

Il significato istogenetico dello stroma apparirà chiaro se lo ricercheremo nelle caratteristiche istologiche della mucosa dell'alta faringe, la quale fino dai primi stadî del suo sviluppo si presenta assai ricca di tessuto linfoide, da cui trae origine appunto l'amigdala. E così pure la natura ed il valore istogenetico delle produzioni epiteliali appariranno evidenti se ad un difetto di prima formazione, al distacco cioè di un frammento dalla massa principale dell'abbozzo parotideo (che si sa originarsi dalle prime tasche branchiali) prima

che esso venga avvolto da una capsula sua propria, e prima ancora che esso stesso siasi differenziato dalla zona adenoide, si farà risalire l'origine del tumore.

A me pare che solo invocando la teoria embrionaria potremo spiegare tutte le particolarità osservate nel nostro caso. Tale teoria è oggidì accolta con favore da un gran numero di patologi per interpretare forme neoplastiche svariate che hanno sede nella regione cervicale ove si svolgono processi embriogenetici assai complessi e che sotto certi aspetti presentano qualche analogia coi reperti della nostra osservazione. Così tutti gli autori moderni ormai riconoscono che ad una inclusione endodermica delle tasche faringee primordiali sono da attribuirsi le formazioni cistiche della regione cervico-laterale, tapezzate da epitelio cilindrico, spesso vibratile, e nel cui spessore punto raramente osservansi acini salivari e zone adenoidi, precisamente come nelle pareti delle fistole laterali del collo pur esse di origine branchiale (Roser, Virchow, Heusingher, Mücke, Lenzi e Pellegrini [2]), allo stesso modo è ammesso da tutti che certi epiteliomi (branchiomi maligni) sviluppati lungo lo sterno-cleido-mastoideo in mezzo ad uno stroma linfoide (tanto che gli antichi ammettevano la possibilità di tumori epiteliali primitivi dei gangli linfatici), abbiano origine da germi aberranti staccatisi nel periodo fetale dai seni branchiali (Volkmann, Victor Veau [5]). Così pure non pochi autori moderni (Hinsberg, Landsteiner, Wilms [6], Carter Wood [7]) ammettono che i tumori misti delle ghiandole salivari traggano origine da una tardiva proliferazione di un germe staccatosi dall'endoderma e rimasto incluso in questi organi.

L'ipotesi quindi che credo invocare nell'interpretazione del tumore che ora ci interessa troverebbe conferma in altre forme neoplastiche riferite a processi di malformazione congenita, e che presentano alcuni caratteri istologici analoghi a quelli riscontrati nel mio caso, e per contro rari assai ad osservarsi nei comuni adenomi che prendono origine da un tessuto ghiandolare adulto.

Anche Géraud (1) recentemente in un caso di linfoadenoma della parotide interpreta nel medesimo modo il tumore osser-

rato; così pure **Ronville** e **Martin** (4). **Magni** (3), nel 1902, sotto il titolo di linfo-fibro-adenoma congenito descrisse un tumore della parotide nel quale, oltre ad un'estesa infiltrazione leucocitaria dello stroma, spiccavano numerosi follicoli linfatici; egli interpreta tale reperto riferendo l'immigrazione di linfociti al processo neoplastico stesso, il quale eserciterebbe un potere chemiotattico positivo sulle semoventi, ipotesi che mi pare non valga a spiegare la presenza di follicoli linfatici ben differenziati. E, sebbene il tumore fosse congenito, tale autore ammette abbia punto di partenza dagli elementi proprii della ghiandola salivare, confermando anzi, egli afferma, la teoria francese della duplicità d'origine, epiteliale e connettiva, dei tumori misti salivari: mentre secondo quanto risulta dalle osservazioni più complete su questo argomento, siffatte neoplasie presentano caratteri clinici, anatomici ed istologici affatto diversi da quelli presentati dal caso illustrato dal **Magni**, caso che, a mio parere, non può essere classificato fra i tumori misti salivari propriamente detti.

Queste osservazioni, le sole che abbia potuto raccogliere nella letteratura contemporanea, se per la struttura dello stroma fondamentale presentano analogie con quanto ho rilevato nel mio caso, ne differiscono però notevolmente per l'aspetto delle produzioni epiteliali. Giacchè in esse le formazioni cellulari neoplastiche riproducono più o meno fedelmente la disposizione degli acini salivari normali, per cui assai più che ad una inclusione di un germe embrionale isolatosi dall'epitelio delle prime tasche branchiali, si dovrebbe pensare ad uno sviluppo autoctono di un germe aberrante parotideo staccatosi in epoca più tardiva, quando cioè l'epitelio cilindrico faringeo, affondatosi nel mesoderma per costituire il nucleo d'origine della glandola salivare, si era di già differenziato in epitelio piramidale.

La struttura adenomatosa-cistica, la forma cilindrica o cubica degli elementi tumorali, sebbene non ripeta esattamente l'aspetto nè dell'epitelio faringeo primitivo nè dell'epitelio salivare, non contraddicono punto alla nostra ipotesi dell'origine embrionaria del tumore descritto; giacchè se la mucosa faringea è tapezzata primitivamente da epitelio cilindrico

vibratile, questo si trasforma in seguito profondamente, tanto che solo nella parte alta del faringe nasale l'epitelio conserva le ciglia, mentre nel rimanente si fa pavimentoso o caliciforme, come pure si modificano gli elementi che, affondati nel mesoderma, costituiscono la matrice delle ghiandole salivari. Nemmeno la comparsa tardiva del tumore costituisce un argomento contrario all'interpretazione istogenetica da noi accettata, giacchè l'espressione di « congenita » applicata ad una formazione patologica qualsiasi non ha un valore assoluto, ma relativo al nesso che esiste fra un'anomalia di sviluppo e tali formazioni le quali talvolta, e punto raramente, si appalesano soltanto in età avanzata e sotto l'influenza di stimoli particolari, di cui fino ad ora ci è impossibile stabilire la natura.

Se immaginiamo quindi che un frammento, in parte costituito da epitelio cilindrico, in parte da tessuto adenoide, si sia nel periodo embrionario staccato dall'abbozzo parotideo non ancora differenziato, pur conservando con esso rapporti di vicinanza, potremo facilmente interpretare tutte le particolarità osservate nel nostro tumore; e non solo la struttura delle formazioni epiteliali ed il peculiare aspetto dello stroma, bensì anche l'indipendenza del tumore dalla ghiandola, la mancanza di vasi nello spessore della capsula, la presenza di un peduncolo vascolare proprio alla massa tumorale stessa, quasi si trattasse di una parte perfettamente individualizzata dalla parotide vicina.

Riassumendo potremo dire che il tumore descritto ha speciale interesse: 1° per la struttura squisitamente epiteliale delle produzioni cellulari, mentre la grande maggioranza dei tumori benigni delle ghiandole salivari appartiene alla categoria dei tumori misti, la cui origine e natura sono tuttora assai discusse; 2° per la struttura adenoide dello stroma, quale rarissimamente fu riscontrata in simili tumori; 3° per l'origine embrionaria dimostrata in modo indubbio dalle particolarità anatomiche ed istologiche sue proprie.

Fig. 1

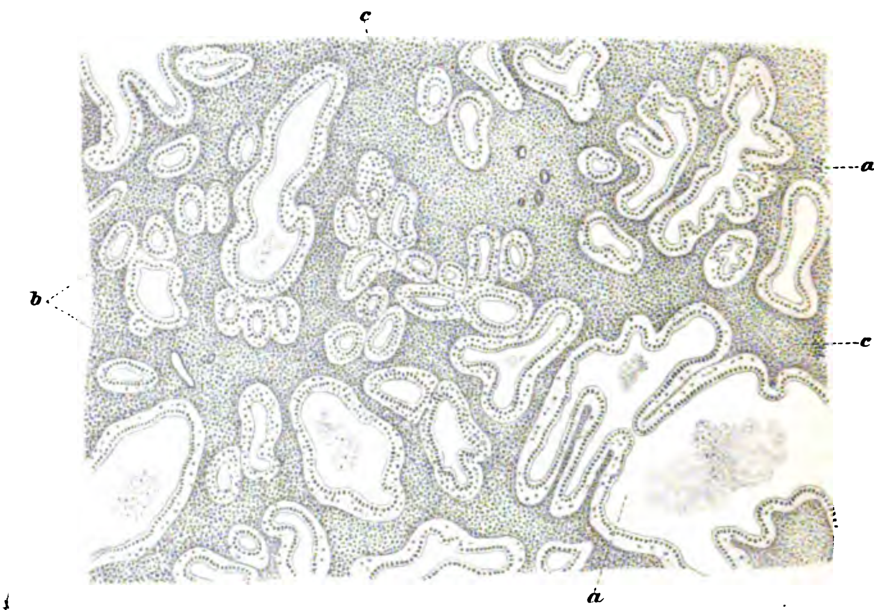
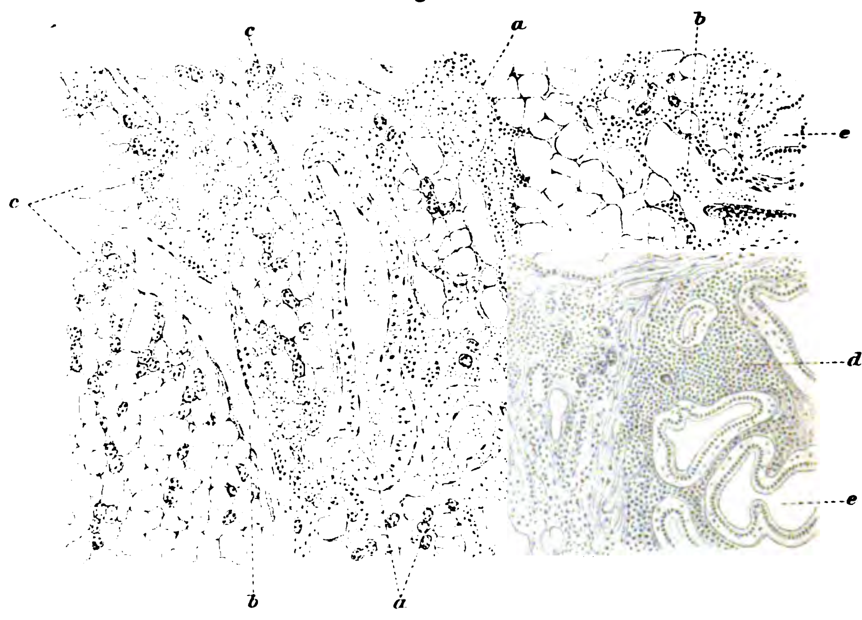


Fig. 2



Lit. Salussolia, Torino

BIBLIOGRAFIA

1. Géraud, *Bull. et mém. de la Société de Paris*, 1904.
2. Lenzi e Pellegrini, *Lo Sperimentale*, 1906, n. 1.
3. Magni, *Il Policlinico*. Sezione chirurgica, 1902.
4. Ronville, Martin, *Bull. et mémoires de la Soc. anat. de Paris*, 1904.
5. Victor Veau, *Revue de Chirurgie*, 1900.
6. Wilms, *Die Mischgeschwülste*. Berlin, Hf. III, 1902.
7. Wood, *Annals of Surgery*, 1904.

Spiegazione delle figure

I contorni delle figure furono disegnati colla camera lucida. Ingr. oc. 1. obb. 2. Leitz.

Fig. 1. — Vista d'insieme del tessuto neoplastico: *a)* cavità con produzioni papillari sporgenti nel lume; *b)* sezione di tubuli; *c)* stroma del tumore a struttura adenoide.

» 2. Particolarità che si osservano in corrispondenza dell'ilo del tumore; *a)* vasi arteriosi; *b*) vasi venosi; *c*) gruppi di acini salivari; *d*, *e)* tessuto del tumore separato dagli elementi dell'ilo da tratti connettivi.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 19.

Istituto di Patologia generale della R. Università di Padova
diretto dal Prof. I. Salvioli

Dott. **Arturo CARRARO**, *aiuto*

Le modificazioni dell'epitelio uterino durante la gravidanza in alcuni animali

Lo studio dell'epitelio uterino e delle modificazioni che in esso avvengono durante il periodo della gravidanza fu seguito da numerosissimi autori, e per quanto a questo proposito si abbiano lavori assai pregevoli, pure le opinioni sono diverse e talvolta affatto contrarie; si può quindi affermare che non è ancora detta l'ultima parola su questo argomento di notevole importanza.

E tale importanza apparisce chiaramente quando si pensi che colla conoscenza completa ed esatta delle modificazioni gravidiche dell'epitelio uterino, sarebbero risolti numerosi problemi che si collegano strettamente colla fine struttura della placenta, sulla quale molto ancora resta da spiegare in modo definitivo. Non credo inutile perciò far conoscere i risultati di alcune ricerche da me istituite sull'argomento.

Come si sa, la mucosa normale dell'utero è rivestita da un epitelio disposto in uno strato unico e regolare, formato da cellule cilindriche, eguali, e provviste di ciglia vibratili. Le ghiandole uterine, il cui rivestimento epiteliale si continua coll'epitelio della superficie, sono tubulari, ramificate, e si approfondiscono nella mucosa sin presso lo strato muscolare che talora sfiorano col loro fondo cieco.

L'epitelio ghiandolare è formato da cellule un po' più basse di quelle superficiali, con nucleo che si colora più intensamente colle usuali sostanze coloranti, e in vicinanza dei fondi ciechi sono sprovviste di ciglia vibratili. L'ufficio delle ghiandole uterine è stato a lungo studiato dai diversi autori: Doléris (1) le considera come apparecchi di filtrazione di una passività assoluta, che permettono la trasudazione del siero, ed in alcune speciali condizioni (mestruazione) possono lasciar passare dei globuli bianchi e rossi. Per Foster (2), all'incontro, le ghiandole uterine che si ipertrofizzano all'inizio della gravidanza, aumentano allora la loro attività secretoria per nutrire l'embrione in uno stadio primitivo, e in seguito spariscono, assorbite dai villi del corion, per dar posto al sistema dei seni venosi. Bizzozero e Vassale (3) ritengono che esse siano del tutto analoghe alle cripte del Galeati dell'intestino, in quanto rappresentano lo strato generativo dell'epitelio superficiale, di cui rimediano ai difetti che avvengono costantemente, mercè una proliferazione di cellule che a poco a poco sono spinte avanti verso la superficie.

E difatti i due autori poterono trovare numerose mitosi nelle ghiandole dell'utero non gravido, e assai più numerose poi, nell'utero durante la gestazione. Contro questa teoria, Doléris (4) vuol contrapporne un'altra, secondo la quale la rigenerazione epiteliale nelle ghiandole uterine si farebbe non per divisione mitotica dell'epitelio preesistente, ma bensì per una specie di sostituzione dell'epitelio vecchio da parte di cellule connettive provenienti dal derma. Io voglio porre in rilievo la stranezza del fatto che elementi connettivali possano trasformarsi in elementi epiteliali; a meno che il Doléris non voglia spiegare la cosa nella stessa maniera di Duval (5) che cerca di giustificare l'origine delle cellule epiteliali uterine dal connettivo, notando che i tubi di Müller sono sdoppiamenti del cavo peritoneale, e quindi rivestiti da elementi di natura connettiva.

Nelle ghiandole uterine, secondo alcuni fisiologi, verrebbero adimpiantarsi nel periodo gravidico i villi coriali, e così l'unione fra l'ovo e l'utero sarebbe più fortemente stabilita. Tale opinione già emessa da Reichert (6), fu sostenuta in seguito da altri

(Ercolani (7), Turner (8) ecc.), i quali ritenevano che i villi coriali andassero a ricercare nelle ghiandole un liquido nutritivo speciale, carico di principî azotati e di gaz utili allo sviluppo dell'embrione. Contro questa dottrina, però, si elevarono numerose obbiezioni, e già mentre il Lüsebrinck nella placenta del cane distingueva dei villi primarî che si approfondiscono nelle ghiandole, e dei villi secondarî che si fanno strada attraverso alla mucosa uterina, il Virchow non ammetteva affatto il crescere dei villi nell'interno delle ghiandole.

In seguito Strahl (9) ed Heinricius (10) nelle loro osservazioni sulla placenta dei carnivori, videro come le ghiandole iperplasiche, sul punto d'impianto della placenta vengono a chiudere il loro sbocco, ed i villi sono costretti a scavarsi una strada nuova allorchè l'uovo comincia ed unirsi strettamente colla mucosa uterina. Ed anche Fleischmann (11) che dapprima sosteneva con energia per la classe dei carnivori le vedute di Reichert contro Strahl, sostenne in seguito che i villi non crescono nell'interno delle ghiandole. Con questi reperti sono concordi le ricerche di Van Beneden (12) nel pipistrello, e quelle di Kupfer, Keibel, Reinstein nell'uomo.

Un altro ufficio assai importante delle ghiandole uterine sarebbe quello che si collega colla rigenerazione dell'epitelio dopo il parto. Si sa, infatti, come le vedute odierne su questo argomento tendano ad ammettere che la rigenerazione dell'epitelio uterino dopo il parto si compia per mezzo dell'epitelio dei fondi ciechi ghiandolari che sono rimasti aderenti alla parete uterina insieme ai resti della decidua. Le prime e più importanti ricerche su questo argomento le dobbiamo a Friedländer, il quale dimostrò che sul punto di inserzione della placenta umana, la rigenerazione epiteliale si opera dai fondi ciechi ghiandolari persistenti, e si porta poi verso la superficie uterina. Il Fleischmann (11) in seguito notò che la parete dell'utero del gatto nel decimo giorno dopo il parto, è formata dagli strati muscolari, ricoperti nella superfice interna da tessuto connettivo infiltrato di leucociti, che permette di distinguervi dei resti di ghiandole. Il Duval (9) ammette che nel coniglio dopo il distacco della placenta, la

mucosa scivoli dalle parti vicine sul luogo lasciato nudo di epitelio dal distacco stesso; nel topo, invece, dove un certo tratto del punto di inserzione della placenta resta nudo, si ha una rigenerazione epiteliale non da parte degli epiteli vicini o dei resti dei fondi ghiandolari, ma da cellule emergenti dal corion mucoso che si trasformano in cellule epiteliali cilindriche. Lo Strahl (13) però dice che nelle sue ricerche sull'utero del topo non osservò le forme di passaggio fra connettivo ed epitelio descritte da Duval, ma trovò una grande proliferazione delle cellule epiteliali circostanti. Ed a queste conclusioni sottoscrive anche il Rathke (14), il quale trovò nel topo numerosissime mitosi nell'epitelio circondante il difetto che esiste nel punto d'inserzione placentare. Secondo questo autore, poi, le ghiandole uterine del topo sono semplici tasche che durante la gravidanza vengono adoperate per l'ingrandimento della superficie della mucosa, e si formano di nuovo dopo il parto. Il Kiersnowscki (15) che fece le sue richerche sui roditori e sui carnivori, trovò pure un difetto di epitelio nel punto d'inserzione placentare, che veniva riparato dal proliferare dell'epitelio circostante e di piccole isole epiteliali sparse qua e là, probabilmente resti dei fondi ciechi ghiandolari. Il Pels Leusden (16) però, avrebbe trovato che i tubi ghiandolari originano da cellule migranti, le cosidette cellule giganti serotinali; ma a questa idea si contrappongono le conclusioni di Léopold che afferma la rigenerazione epiteliale avvenire da uno strato costituito dai resti di epitelî ghiandolari che dà origine a nuovi tubi ghiandolari, e questi, alla loro volta, all'epitelio uterino superficiale.

Nell'essenza è quindi in genere confermata la vecchia teoria del Friedländer, che cioè l'epitelio uterino nel punto di inserzione placentare si rigenera dai resti ghiandolari più o meno modificati.

Passate così brevemente in rassegna le idee sul significato delle ghiandole uterine, debbo occuparmi di quello che si scrisse sulle modificazioni gravidiche che subisce l'epitelio uterino. Circa il destino dell'epitelio superficiale nella parte extraplacentare della mucosa dell'utero, il Zimonovicz (18) ammette per l'uomo che nella prima metà della gravidanza

l'epitelio stesso cada e che vengano a chiudersi gli sbocchi ghiandolari per proliferazione pel connettivo rimasto scoperto, dimodochè in questo momento è possibile la unione completa della decidua colla reflessa che pure per un processo degenerativo ha perduto il suo epitelio. Il Klein (19) però, ha trovato che durante la gravidanza l'epitelio della caduca diviene più basso, cubico, e talora così schiacciato fino a divenire simile all'endotelio; in pari tempo i limiti cellulari diventano indistinti, scompaiono per ultimo, e si forma un sincizio. Non dice chiaro, l'autore, quale sia il destino di questo sincizio, ma però accenna che deve trattarsi di un processo di metamorfosi regressiva, poichè i nuclei cellulari aumentano di volume, diventano poco coloribili, e presentano una struttura indistinta. Non crede che causa di questa alterazione di forma (e specie dell'appiattimento) sia l'azione meccanica esercitata dall'ovo che cresce, perchè potè notare questi fenomeni nei primi tre mesi di gravidanza anche in quei punti dove non agiva la pressione ovulare, ed anche nelle gravidanze extrauterine. Pure Schmidt (20), che ha potuto studiare la caduca dell'utero di una donna con gravidanza extrauterina morta in sesto mese, ha constatato che l'epitelio in moltissimi punti, specie nei fondi ghiandolari, si era trasformato in sincizio. È da supporre quindi, dice il Klein, che si tratti di fenomeni biochimici causati dall'ovo, su cui non si hanno nozioni.

Secondo Minot, invece, l'epitelio cilindrico vibratile della mucosa va scomparendo sempre più sulla superfice della medesima, e alla fine del primo mese di gravidanza è ridotto a zero. Nelle ghiandole inoltre, se si eccettuino quegli elementi che rivestono la parte più profonda, si vede che le cellule epiteliali diventano sempre più piccole, e di altezza gradualmente decrescente sino a divenir piatte. Strahl (9) ha studiato l'epitelio uterino della parte extraplacentare dei carnivori e l'ha trovato iperplasico; in alcuni punti vide che gli elementi epiteliali si riducevano in briciole ed erano assunti dell'epitelio del corion.

Quanto alle modificazioni dell'epitelio uterino sul punto dove si formerà la placenta, devo notare come le divergenze

sono numerose a questo riguardo, perchè non bene è noto il modo con cui si stabiliscono i rapporti fra i tessuti materni e fetali deputati alla formazione di quest'organo.

La placenta nei vertebrali è sempre costituita in essenza da due parti: l'una di origine fetale, l'altra materna. La parte materna è rappresentata dalla mucosa uterina notevolmente modificata, e la parte fetale dal corion ricoperto di villi riccamente vascolarizzati dai vasi allantoidei. — Il sistema vasale della placenta fetale è assolutamente chiuso, cosicchè in nessuna maniera possono mescolarsi i due sangui, ma sovra tutta l'estensione della sottile parete che li separa si trovano la condizioni necessarie perchè possa avvenire lo scambio mutuo delle sostanze disciolte e dei gas. Ora, da quali tessuti sono costituite queste pareti? Si sa che i vasi arteriosi dell'utero, arrivati alla base della placenta, si dilatano, perdono la loro tonaca muscolare, e non rimangono di essi che larghi tubi rivestiti da endotelio, i quali in un certo punto si risolvono in un sistema di lacune dove vengono a pescare i villi coriali. — Secondo le teorie di Kölliker, Langhans, Hofmeyer, questi spazî si formerebbero perchè i villi coriali crescenti corrodono i vasi per la virtù istolitica del loro epitelio, ed il sangue materno viene così a trovarsi fra i villi coriali stessi. — Secondo un'altra opinione perfettamente contraria alla prima, sostenuta da Virchow, Turner, Ercolani, Léopold, Waldeyer, Keibel, gli spazi intervillari non sarebbero altro che le vie sanguigne enormemente dilatate; il corion e la decidua si addosserebbero fra loro in intimo contatto in modo da non lasciare spazio, ed i villi, quindi, crescerebbero circondati strettamente dal tessuto materno.

Ma questo tessuto materno, è costituito dall'epitelio uterino col connettivo sottostante, o non piuttosto è avvenuta in esso qualche modificazione? E qui Turner crede che l'epitelio originario del villo coriale sia degenerato, e che lo strato cellulare che ricopre il villo stesso sia l'epitelio della mucosa uterina, nella quale si sono inoltrati e sviluppati i ciuffi villosi che coll'epitelio uterino hanno contratto un'intima unione. All'esterno dell'epitelio Turner descrive un sottile strato connettivo, sul quale si troverebbe il rivestimento endoteliale che tappezza

gli spazi sanguigni, rivestimento che è stato riconosciuto anche da Léopold e da Waldeyer. — Keibel, all'incontro in un uovo umano di tre settimane e mezza, vide i villi ricoperti da un epitelio che ritiene l'originario epitelio coriale, e fra questo ed il sangue degli spazi intervillosi, notò una pellicola cellulare sottilissima che considera come un endotelio vasale. Ciò parlerebbe a favore di una scomparsa precoce e completa dell'epitelio uterino, precisamente come credono Ercolani, Tafani e Romiti (26), i quali affermano che l'epitelio uterino cade; anzi la caduta dell'epitelio sarebbe una conditio sine qua non, per l'attacco dell'uovo alla decidua serotina. — Selenka (22) e Kossman, invece, ammettono che l'epitelio scompaia solo per il fatto che esso, cambiato in sincizio, si solleva un po' e va a formare lo strato sinciziale dei villi del corion. L'Hofmeyer (24) ha trovato che l'epitelio uterino si trasforma in sincizio che ricopre la superficie della decidua, ma non costituisce il rivestimento sinciziale dei villi del corion, il quale deriverebbe invece dalle cellule della granulosa ovarica rimaste aderenti all'ovo. La questione del sincizio dei villi del corion, però, non ha trovato ancora una soluzione definitiva, perchè mentre la maggior parte degli autori lo considera di origine fetale, come derivato dallo strato epiteliale di Langhans [Giacomini (25) Duval, Minot, Resinelli (26)], altri, come già dissi, lo ritiene derivato dall'epitelio uterino (Selenka, Kossman, Marchand, Langhans, Novak), altri dal connettivo della mucosa dell'utero, o dall'endotelio dei vasi uterini (Freund, Waldeyer). Come vedesi, l'argomento è ancora molto incerto e complicato, nè io voglio certo affrontarlo per intero; mi limiterò a stabilire quale è il destino dell'epitelio uterino della serotina negli animali da me studiati.

Un altro problema che interessò gli studiosi, e che molti autori vollero porre in relazione con modificazioni dell'epitelio uterino, è l'origine delle cellule giganti della placenta. Léopold (27) ha descritto cellule giganti in uteri con feti di 18 cm. di lunghezza, poste fra i fasci più interni della muscolatura, che ritiene originate dal connettivo. — Helme (28) che fece le sue esperienze sul coniglio, trovò nei periodi tardivi

della gravidanza delle cellule colossali nel connettivo della parete uterina, molte delle quali polinucleate, di forma varia, a contorno irregolare, che deriverebbero da leucociti migranti, ed avrebbero l'ufficio di riassorbire i copiosi materiali che provengono rispettivamente dal tessuto connettivo e dalle cellule muscolari durante l'involuzione puerperale. — Il Minot (29) descrive nel coniglio le Monsterzellen, numerose al 14° giorno di gravidanza e spinte fin presso le fibre muscolari, come cellule originate dall'epitelio della mucosa. — Il Clivio (30) nell'utero gravido del coniglio trovò al lato opposto all'inserzione placentare, delle cellule giganti in numero di tre, quattro o più, disposte parallelamente al decorso delle fibre muscolari. — Il Marchand nell'utero umano trovò un gran numero di cellule giganti polinucleate, originatesi dal rivestimento epiteliale dei villi e dal sincizio (epitelio uterino modificato) che migrano verso la profondità della serotina, e sono destinate ad avere una certa importanza nella rigenerazione dell'epitelio dopo il parto. — Il Pels Leusden (31) pure ha trovato che le cellule giganti nel punto d'inserzione placentare si lasciano distinguere facilmente dalle cellule deciduali per la loro posizione e per la qualità dei nuclei e del protoplasma, e le ritiene elementi epiteliali probabilmente derivati dall'epitelio del villo, quantunque non sia molto alieno dal considerarli come resti ghiandolari. — Degna di interesse è infine l'opinione di Doléris (1) che riproducendo l'idea di altri autori, ammette che le cellule giganti della placenta abbiano una origine mista da cellule deciduali modificate, e dall'epitelio ghiandolare, e compiano un ufficio importante nell'ematopoiesi.

Dalla breve rassegna che ho fatto, mi pare che le opinioni degli autori siano tutt'altro che concordi specialmente nello stabilire: I° come avviene la rigenerazione epiteliale nelle ghiandole uterine durante la gravidanza. II° Quali modificazioni subisce l'epitelio uterino nella placenta e nella zona extreplacentare. III° Se l'epitelio uterino prende parte alla formazione delle cellule giganti.

Coll'intento di contribuire alla soluzione di questi tre quesiti, ho studiato l'utero gravido della gatta e della coniglia.

Tecnica.

Sacrificati gli animali in periodi diversi di gravidanza, ne mettevo allo scoperto l'utero gravido, e dopo averne tagliati i vasi fra due legature, lo toglieva dal ventre dell'animale e lo metteva a fissare. Però, allo scopo di mantenere invariati i rapporti della parete uterina colle mebrane ovulari e colla placenta, metteva per intero l'utero con tutto il suo contenuto per circa mezz'ora in liquido fissatore, e quindi lo apriva con un rasoio affilato, lo liberava cautamente dal liquido amniotico e dal feto, e lo rimetteva in liquido fissatore fresco. Così facendo, poteva evitare che la retrazione dello strato muscolare producesse quella deformazione che si verifica quando la fissazione vien praticata su un pezzo isolato di parete uterina, o su un utero precedentemente svuotato. Se però l'utero era troppo grosso, e malagevole quindi mi riusciva una buona fissazione, allora col rasoio tagliava porzioni di parete uterina, avendo cura che ad essa restasse bene aderente il corion e la placenta, e, mantenuto disteso il pezzo su una tavoletta di sughero mediante punte, metteva tutto nel liquido fissatore. Anche con questo mezzo mi riuscì di evitare quasi del tutto la retrazione e di conservare, quindi, inalterati i rapporti fra le diverse parti che dovevo studiare. Se, infine, per essere in istadî precoci di gravidanza, l'utero era assai poco ingrossato, allora, messolo a fissare per intero, mi limitavo dopo qualche tempo a praticare delle piccole iniezioni nella parete, per garantirmi di una completa penetrazione del liquido. I liquidi fisssativi da me adoperati furono: lo Zenker, il Flemming, l'alcool ed il formolo picrico. I pezzi fissati, induriti successivamente in alcool erano inclusi in paraffina. Le sezioni erano colorate con sostanze diverse, a seconda delle diverse particolarità che volevo porre in rilievo; usai specialmente il metodo di colorazione di Van Gieson, l'ematossilina-eosina; la cocciniglia di Czockor, il carmino allume, il metodo di colorazione Calleia (carmino litico, carmino d'indaco, acido picrico); usai pure la ematossilina ferrica di

Heidenhain od il metodo di Bizzozero per porre in evidenza specialmente i nuclei in movimento cariocinetico ed i granuli del protoplasma. Feci le mie ricerche su animali in periodi diversi di gravidanza.

Osservazioni sul gatto.

Nelle sezioni di tre uteri in riposo di gatta, ho potuto notare che il rivestimento epiteliale è costituito da cellule cilindriche, molto alte, provviste di esilissime ciglie vibratili. I nuclei sono abbastanza voluminosi, ovoidali, spinti verso la base delle cellule, e si colorano bene colle usuali sostanze coloranti nucleari.

Le ghiandole sono in numero assai considerevole, ed hanno direzione non molto tortuosa, poichè facilmente in sezioni perpendicolari all'asse uterino se ne ottengono parecchie tagliate longitudinalmente in tutta la loro lunghezza. Esse arrivano sin presso alla tonaca muscolare, e sono immerse in un connettivo composto di cellule allungate con nuclei rotondeggianti. L'epitelio che le riveste è simile a quello superficiale, ma sprovvisto di ciglia. Nell'utero di tre gatte adulte, dopo lunghe ricerche non sono riuscito a vedere mitosi nell'epitelio ghiandolare, e neanche in quello superficiale; però gli uteri di due gatte giovani (10 giorni di età) presentarono nel loro epitelio ghiandolare mitosi abbastanza frequenti, specie a metà distanza fra il fondo e lo sbocco ghiandolare; solo poche volte in numerosi preparati a lungo osservati, potei trovare mitosi nell'epitelio superficiale. Da questo posso concludere che almeno per quanto riguarda l'accrescimento, la riproduzione dell'epitelio avviene per cariocinesi, specialmente degli elementi epiteliali ghiandolari.

Prima di trattare le modificazioni dell'epitelio nell'utero gravido, credo opportuno far precedere alcune notizie sulla forma e situazione della placenta. L'utero del gatto, come si sa, è bicorne; durante la gravidanza, macroscopicamente si osserva che uno o (più frequentemente) tutte e due le corna

presentano di tratto in tratto dei rigonfiamenti che vanno sempre più ingrossandosi man mano che procede la gravidanza stessa, a ciascuno dei quali corrisponde un embrione. — Aperto l'utero, la placenta apparisce come una striscia rossigna, rilevata, che aderisce tutto all'intorno della parete uterina, e occupa gran parte della superfice interna di ciascun rigonfiamento.

Nei tratti interplacentari, il corion si appoggia per un certo tratto sulla decidua vera, ma poi l'abbandona per portarsi verso l'asse del cavo uterino e chiudere uno degli estremi dell'ovo. In un corno uterino, quindi, si possono trovare due o più zone placentari, separate da tratti interplacentari che corrispondono agli estremi dell'ovo.

Osservazione I. (*Utero con embrioni lunghi 6 mm.*).

Ho praticato delle sezioni perpendicolari alla superfice esterna e parallele all'asse uterino, in modo da poter osservare un tratto della placenta ed un tratto della zona extraplacentare la quale aveva conservato i normali rapporti col corion. Nella zona placentare le ghiandole sono notevolmente ingrandite, specie per un aumento in altezza, mentre d'altra parte non si sono gran che allargate. Il loro epitelio verso il fondo ha conservato i suoi caratteri normali, ma vi si trovano delle tipiche cariocinesi. Queste si fanno sempre più numerose man mano che ci si allontana dal fondo cieco ghiandolare, dimodochè lo strato epiteliale va arricchendosi sempre più di nuovi elementi che si uniscono insieme, e, specialmente vicino allo sbocco, formano degli ammassi di elementi con nuclei molto grossi tinti fortemente e circondati da poco protoplasma.

In alcuni punti ho visto questi ammassi cellulari staccarsi dalla parete ghiandolare stessa e venire in tal modo a trovarsi liberi nel lume, nel quale ho ancora potuto notare dei granuli colorati intensamente. Io credo che questi granuli provengano da elementi staccatisi in un tempo precedente e già disorganizzati, poichè come forme di passaggio si trovano

degli ammassi epiteliali, staccati, i cui nuclei raggrinzati sono invasi da un evidente processo di cromatolisi.

Il connettivo interghiandolare è anch'esso in vivacissima proliferazione, e con estrema facilità vi si possono osservare cariocinesi in tutti i loro stadî. Questo connettivo, a differenza di quello che si trova presso la tonaca muscolare, è costituito da cellule rotondeggianti anzichè fusiformi, con un bel nucleo, meno tingibile di quello delle cellule epiteliali.

Un fatto che mi fu dato di constatare, come del resto l'hanno osservato parecchi altri autori [Heinricius, Strahl, Fleischmann, D'Erchia (32)], è che le ghiandole non si aprono più nel lume dell'utero, ma le loro aperture sono chiuse da un tessuto abbastanza omogeneo, il quale, sia perchè lo si vede in molti punti continuarsi col connettivo interghiandolare, sia perchè in esso vengono a spingersi i vasi materni che nel tessuto interghiandolare stesso decorrono, sia infine per la somiglianza di struttura, devesi considerare come uno strato connettivo prodottosi dalla viva proliferazione del connettivo interghiandolare. Coll'esame accurato dei preparati ho potuto osservare che l'epitelio superficiale, dopo avere subita una notevolissima iperplasia nei suoi elementi, si stacca sotto forma di masse polinucleate che sono in seguito invase da un processo di cromatolisi, e vengono infine assorbite dall'epitelio dei villi coriali avanzantisi. Intanto il connettivo, grazie alla vivacissima sua proliferazione, viene a chiudere gli sbocchi ghiandolari, per cui il villo si trova in diretto contatto col connettivo della mucosa. In un mio preparato, in vicinanza del limite fra la placenta e la zona extra placentare, si scorge appunto una massa epiteliale staccata, e lì presso, un villo coriale che sta per addentrarsi nel connettivo sottostante. Lo Strahl vuole che lo strato che viene a chiudere gli sbocchi ghiandolari sia costituito dal connettivo e dall'epitelio, che rinunciano alla loro forma originaria e si trasformano in uno strato cellulare più o meno comune. Io non posso sostenere una tale versione, ma devo unirmi ad Heinricius che riconosce la caduta precoce dell'epitelio superficiale. Non deve poi far meraviglia che le cellule epiteliali dei villi assorbano i resti dell'epitelio superficiale notevol-

mente modificato, perchè questo potere assorbente è una delle proprietà più spiccate di questi elementi.

I villi coriali adunque, crescendo, si spingono sempre più in basso aprendosi una strada nel connettivo, diretti verso le ghiandole, che però in questo stadio non hanno ancora raggiunto. Essi sono costituiti da uno stroma delicatissimo di connettivo giovane che sotto l'azione dei reagenti con facilità si deforma; in esso non hanno ancora mandato delle ramificazioni i vasi sanguigni dell'allantoide che si è già fusa col corion, vasi che si mostrano presso la superficie interna del corion stesso in sezione trasversa ripieni di globuli rossi nucleati.

La parte esterna del villo è costituita da un epitelio disposto in un unico strato, in vivacissima proliferazione cariocinetica. Questo epitelio che viene a trovarsi in diretto contatto col connettivo materno proliferato (di cui già parlammo) è formato da elementi con nucleo chiaro, poco tingibile, e di forma rotondeggiante; però l'apice del villo è rivestito da cellule epiteliali con nucleo notevolmente allungato.

Nel tratto extraplacentare le ghiandole hanno subita una notevolissima iperplasia, specie quelle situate in vicinanza della zona placentare, che si sono allungate e fatte assai tortuose. L'epitelio che le riveste (specie quello più vicino alla cavità uterina) ha subito una modificazione simile a quella che riscontrammo nell'epitelio della parte alta delle ghiandole nella porzione placentare; vale a dire i nuclei si sono moltiplicati in modo da formare degli ammassi considerevoli, tinti assai marcatamente. Sembrami che in tal modo venga a prepararsi il terreno su cui dovranno piantarsi i villi coriali nello sviluppo in larghezza della placenta; e difatti se ci allontaniamo dalla zona placentare, vediamo che le ghiandole vanno facendosi sempre meno alte, più regolari, e sono rivestite da un epitelio simile a quello dell'utero in riposo; solo di tanto in tanto vi si rinvengono delle cariocinesi.

Notevole è il fatto che nelle ghiandole della parte extraplacentare e nello spazio fra la mucosa uterina ed il corion, si trova una grande quantità di globuli rossi (certamente fuoriusciti per diapedesin dai vasi della mucosa) fra i quali

sonvi pure dei globuli bianchi, e qualche rara cellula epiteliale. Il destino di questi elementi apparisce chiaro dall'esame dei villi coriali: Sono questi rivestiti da cellule cilindriche molto alte ed ingrossate nella parte libera, ma notevolmente ristrette verso la superficie d'impianto. Hanno un nucleo ovalare assai pallido, che occupa la parte media del corpo cellulare. Il protoplasma loro, specie verso la parte libera è addirittura stipato da granuli di diverse dimensioni, che si mettono assai bene in evidenza coll'ematossilina ferrica di Heidenhain. Alcuni di questi granuli sono piccoli assai; altri raggiungono il volume di un globulo rosso. Non è difficile accorgersi che non si tratta d'altro che di eritrociti i quali sono stati inglobati e poi frammentati dagli stessi elementi epiteliali.

Osservazione II. *(Utero con embrioni lunghi 12 mm.)*

Mentre nello stadio precedente sotto i fondi ciechi ghiandolari si aveva uno strato connettivale poco spesso, composto di elementi fusiformi, ora si osserva che questo strato è più grosso, in vivace proliferazione, ed i suoi elementi che sono in continuità col connettivo dei setti interghiandolari ed intervillosi, assumono l'aspetto particolare che abbiamo notato in quest'ultimo. Le ghiandole, notevolmente dilatate, conservano verso il fondo un epitelio pressochè immutato; nelle altre parti le modificazioni sono analoghe a quelle descritte nello stadio precedente, colla differenza che tali modificazioni sono maggiormente estese, poichè arrivano poco lontano dal fondo ghiandolare, e consistono in una iperplasia degli elementi cellulari che si fondono insieme, con formazione di ammassi di nuclei fortemente colorati (sincizî di Strahl). L'esame dei sincizî con forti ingrandimenti ci mostra che numerosissimi nuclei sono in movimento cariocinetico, ma non tipico come nello stadio precedente; e difatti questi nuclei sono costituiti da ammassi filamentosi coloriti intensamente, e taluni mostrano già la tendenza a separarsi in due astri cromatici. Non mi risulta, quindi, esatto il concetto dello Strahl il quale afferma che nel sincizio non si osserva au-

mento dei nuclei mediante cariocinesi, e di rado anche negli epitelî ghiandolari ancora inalterati. Ma devo al contrario ammettere che mentre sulle prime i sincizî si formano per tipiche cariocinesi, in seguito si producono per un processo cariocinetico tumultuoso, e perciò atipico. I villi del corion nel loro cammino entro il connettivo che chiude gli sbocchi ghiandolari sono giunti fin presso alle ghiandole; anzi qualche villo è già penetrato nella parte più alta della ghiandola corrispondente, e la massa epiteliale iperplasica che rivestiva questa parte, quasi per influsso dell'epitelio coriale, per una buona parte va in disfacimento, e si riduce ad un mucchio di granuli più o meno grossi, intensamente colorati, che si mescolano a globuli bianchi e rossi, a cellule epiteliali desquamate e ad altro detrito. Però uno strato formato da elementi epiteliali non bene distinti fra loro, con nucleo fortemente colorato, rimane aderente al connettivo interghiandolare, e contro esso vengono ad appoggiarsi i villi coriali. L'epitelio di questi ultimi prolifera attivamente; i nuclei sono pallidi, regolarmente rotondi, ma quelli delle cellule poste all'apice del villo sono più grossi, e di forma ovoidale, allungata.

Nella zona extraplacentare prossima alla placenta, vi ha notevole proliferazione epiteliale con formazione di sincizî, e successiva cromatolisi. Man mano che ci si allontana dalla placenta, l'epitelio e le ghiandole mostrano solo un legger grado d'iperplasia, e qualche cariocinesi. L'epitelio coriale che sta addossato alla decidua ha elementi assai allungati e carichi di granuli; nel lume ghiandolare si trova una grande quantità di globuli rossi, e abbondanti cellule desquamate.

Osservazione III. (*Utero con feti lunghi 50 mm.*).

Nella zona placentare i villi sono penetrati assai profondamente nelle ghiandole dilatate. L'epitelio del fondo è iperplasico, ma in complesso abbastanza bene conservato; nel resto della ghiandola è trasformato in masse sinciziali contro cui viene ad addossarsi lo strato epiteliale dei villi avanzantisi. Però non appena l'epitelio coriale si è addossato al sin-

cizio, si osserva che tanto l'uno che l'altro si modificano assai, poichè il sincizio si riduce ad un sottile strato ricco di nuclei intensamente colorati, mentre le cellule del villo si appiattiscono, ma conservano i loro nuclei grossi e pallidi. L'epitelio dell'apice del villo però, si mantiene costituito da elementi molto lunghi e bene conservati che pescano nel lume ghiandolare. Io credo quindi che molto opportunatamente nello strato epiteliale del villo si potrebbero distinguere tre porzioni, ciascuna con caratteri proprî: 1° una porzione che traversando lo strato compatto sovraghiandolare arriva sino all'estremo superiore delle ghiandole, e qui gli elementi coriali sono di media grossezza, con nuclei rotondeggianti, talvolta disposti in duplice strato; 2° una porzione interghiandolare che va sino presso l'apice del villo: gli elementi dell'epitelio coriale addossantisi al sincizio, in questo tratto si appiattiscono ma non scompaiono, mentre il sincizio accenna ad essere distrutto; 3° una parte che riveste l'apice del villo, i cui elementi allungati, simili a quelli del corion nel tratto extraplacentare, hanno evidentemente come questi ultimi l'ufficio di assorbire i materiali nutrizî che abbondano nel lume ghiandolare.

Il connettivo dei tratti materni intervillosi è meno spesso che nello stadio precedente, ed è composto di cellule grosse, fra cui si trovano delle lacune ripiene di sangue e limitate da elementi endotelioidi di forma semilunare.

Nel tratto extraplacentare della mucosa uterina sono ancora più accentuati i fatti già descritti nello stadio precedente; devo notare, però, che nelle parti lontane dalla placenta l'epitelio uterino è bene conservato, ma notevolmente più alto del normale.

Osservazione IV. (*Utero con feti lunghi 10 cm.*).

I villi coriali nella zona placentare si sono assai approfonditi nel lume delle ghiandole, ed in qualche punto sono giunti persino a toccarne il fondo. L'epitelio ghiandolare più prossimo alla tonaca muscolare in alcuni punti è abbastanza conservato, ma nella massima parte ha subito le modifica-

zioni già descritte negli stadî precedenti, e che ho potuto controllare in tutti i loro particolari in una serie di preparati assai dimostrativi.

L'epitelio della parte media del villo, che, come dissi, si addossa al tubo ghiandolare, è composto da cellule ben distinte, che conservano, al solito, poca affinità per le sostanze coloranti; il sincizio, invece, è quì sempre più ridotto. Gli elementi connettivi dei tratti intervillari sono più scarsi, ma in compenso si presentano assai grossi, e talvolta un solo elemento basta ad occupare col suo volume la larghezza intera (che però è assai ridotta) del tratto intervillare stesso; le lacune vascolari sono cresciute in numero ed in larghezza.

Nel limite fra la placenta e la zona extraplacentare, si osserva un fatto degno di nota: la mucosa uterina presenta un notevole rialzo che a guisa di bordo viene a circondare tutta la placenta. In corrispondenza di questo rialzo vi è un grosso vaso sanguigno rivestito da un sottile strato connettivo. All'esterno di questo, l'epitelio uterino è trasformato in sincizî di forma piuttosto allungata che son ben conservati, e non si colorano così intensamente come i sincizî finora studiati. I sincizî stessi sono circondati dall'epitelio coriale che ad essi si appone; in tal maniera tutto attorno al vaso viene a formarsi una specie di cintura costituita dalle due formazioni già accennate (sincizî ed epitelio coriale) le quali però non hanno tali caratteri differenziali per cui si possano bene distinguere l'una dall'altra.

Nella regione extraplacentare prossima alla placenta, l'epitelio presenta le solite modificazioni: formazione esuberante di sincizî e distacco di questi; ma man mano che della placenta ci si allontana, diminuiscono i sincizî, l'epitelio è ben conservato, presenta una forma assai allungata, e di tratto in tratto vi si possono scorgere degli elementi in cariocinesi tipica. L'epitelio coriale ha il solito aspetto.

Osservazione V. (*Utero con feti lunghi 12 cm.*)

L'epitelio dei fondi ghiandolari è qua e là ben conservato, ma non in quei punti in cui è avvenuto il contatto coi villi

del corion, dove si presenta al solito trasformato in sincizio. Per l'intrecciarsi sempre più complicato dei villi fetali coi sepimenti materni e il dilatarsi delle lacune sanguigne materne, non è più facile riconoscere la disposizione ed il decorso delle diverse parti costituenti la placenta, quantunque però, un attento esame le lasci distinguere per le loro qualità già descritte. Nella parte più interna della placenta, e quindi assai prossima alla membrana coriale, ho potuto osservare degli elementi rotondi, assai fortemente colorati, che limitano i villi. Per la loro grande colorabilità potrebbero essere interpretati come resti sinciziali, ma vi sono numerose ragioni per ritenere che altro non siano se non elementi dell'epitelio coriale; e difatti in questa parte della placenta negli stadî precedenti non si vedono elementi da ritenere sinciziali, o per meno epiteliali materni; in secondo luogo sarebbe strano che proprio e solo in questo punto fosse scomparso l'epitelio coriale contrariamente a quanto avviene in altri punti; ed infine, poi, non deve meravigliare la facile colorabilità di questi elementi, quando si ponga mente che anche nella zona extraplacentare si possono trovare dei tratti di epitelio del corion modificato ed intensamente colorato.

L'epitelio uterino extraplacentare si presenta coi caratteri di quello dello stadio precedente; fra gli elementi epiteliali del corion ve ne sono alcuni fortemente globosi, pallidissimi, col nucleo spinto verso l'estremo libero della cellula.

Osservazione VI. (*Utero con feto lungo 13 cm.*)

L'utero della gatta che mi servì per questa osservazione aveva un solo feto il quale occupava quasi tutto il corno in cui era contenuto; io ho voluto fare delle sezioni della parete uterina tanto nel corno contenente il feto quanto in quello vuoto, ed ho potuto constatare in quest'ultimo che l'epitelio presenta una notevolissima iperplasia per cui gli elementi si sono fatti assai stipati e notevolmente lunghi; non si trovano veri sincizî, e assai poche cariocinesi. Le ghiandole uterine sono ben conservate ma non molto profonde e assai sinuose;

nel lume uterino abbondano i globuli bianchi che evidentemente filtrano attraverso allo spessore della mucosa.

Nell'altro corno, la porzione placentare mostra i villi coriali giunti sino ai fondi delle ghiandole, il cui epitelio è per la massima parte modificato nella solita maniera; la parte extraplacentare ha l'epitelio molto alto, e da esso talvolta, specie in prossimità della placenta, si staccano degli ammassi sinciziali. — L'epitelio coriale ha per la massima parte i suoi elementi assai globosi all'estremo libero.

Osservazione VII. (*Utero con feti a termine lunghi 15 cm.*).

La porzione placentare della mucosa uterina non diversifica gran che da quella descritta nello stadio precedente: i villi, giunti al fondo delle ghiandole sono in contatto coll'epitelio trasformato quasi tutto in sincizio; però si possono rinvenire dei tratti abbastanza estesi dove l'epitelio iperplasico è assai ben conservato. Nella porzione extraplacentare vicina alla placenta si trova pure dell'epitelio inalterato, ma solo nel fondo delle ghiandole; mano mano, però, che dalla placenta ci allontaniamo, l'epitelio si fa sempre più regolare; solo nelle parti più alte i suoi elementi si trasformano in sincizî che sono accolti fra le cellule epiteliali del corion soprastante.

Conclusioni.

Nella gatta, nei primi periodi della gravidanza le ghiandole uterine iperplasiche si chiudono al loro sbocco per il distacco dell'epitelio e la successiva proliferazione del connettivo sottostante. I villi coriali per primo attraversano questo strato connettivale, ed in seguito penetrano nelle ghiandole, e continuano ad addentrarvisi sempre più profondamente fino a toccarne il fondo.

L'epitelio uterino presenta fin da principio una grande attività proliferativa, poichè in esso sono assai numerose le figure cariocinetiche; in seguito, però, durante l'avanzarsi

dei villi coriali, si osserva che gli elementi epiteliali ghiandolari più prossimi ai villi stessi si modificano, e per una specie di cariocinesi atipica danno orgine a cellule con nucleo fortemente tingibile, le quali fondendosi insieme costituiscono delle grandi masse sinciziali. Una parte di questi sincizî rimane aderente alla parete ghiandolare; una parte, invece, si stacca, degenera, ed i frammenti mescolati con globuli rossi e bianchi che in abbondanza si trovano nel lume ghiandolare, costituiscono un latte uterino, che è poi assunto dall'epitelio del corion. Questo epitelio, col progredire dei villi si addossa a quella parte di sincizio che rimane a rivestire ancora il lume della ghiandola, e a poco a poco la distrugge, mentre le sue cellule si modificano, diventano piatte, ed i nuclei più intensamente colorabili. Questa modificazione delle cellule epiteliali del villo, che mentre in origine sono allungate, si presentano poi appiattite e con nuclei più scuri, probabilmente è in rapporto col fatto che nel momento in cui si addossano alla parete ghiandolare, viene a mancare la loro primitiva funzione.

Però non si deve credere che l'epitelio del villo addossato ai sepimenti materni abbia perduto ogni importanza, poichè è attraverso a questo che si devono compiere gli scambi tra il sangue fetale nell'interno dei villi, ed il materno nelle trabecole intervillari. Ed a questo punto io devo dire come i miei reperti che depongono per la distruzione e scomparsa del sincizio e la persistenza dell'epitelio coriale modificato, sono in contraddizione coi reperti di Strahl il quale ammette che il sincizio *almeno in parte* vada impiegato per formare ai villi un rivestimento aderente e completo. Devo però notare che i preparati di Strahl provenivano dall'utero di una gatta i cui embrioni avevano una lunghezza di circa due centimetri, mentre io in istadî di sviluppo della placenta molto meno avanzati, ho potuto osservare il progressivo e lento addentrarsi dei villi nella parte materna della placenta, e, forse con maggior agio, le modificazioni del sincizio. D'altra parte lo Strahl stesso deve ammettere una parziale scomparsa del sincizio prima che esso venga a formare attorno al villo uno strato regolare di cellule epiteliali; io, avvicinandomi in questo

alle vedute di Strahl ammetto, poichè l'ho potuto bene vedere, che il sincizio si conservi per un certo tempo addossato all'epitelio del villo, specie nelle parti più vicine all'apice del villo stesso, dove quindi l'addossamento è più recente; ma a poco a poco negli stadî successivi i fenomeni di cromatolisi e di distruzione del sincizio avvengono, e così evidenti, che credo giustificata la mia asserzione. E se volessi dopo ciò esprimere il mio giudizio sulla funzione del sincizio stesso dovrei molto avvicinarmi all'opinione di Heinricius che lo considera come un modo speciale di secrezione dell'epitelio uterino, per cui viene a prodursi una certa quantità di materiale nutrizio che è assorbito dall'epitelio del villo prima che in quel dato punto si sia stabilito lo scambio diretto fra il sangue fetale ed il materno.

Nella parte extraplacentare l'epitelio prolifera attivamente; nei punti, poi, vicini alla placenta, subisce la trasformazione in sincizio destinato a degenerare. I detriti del sincizio ed i globuli rossi provenienti dai vasi materni che si sono portati fra corion e mucosa, costituiscono un materiale che è assorbito in modo assai evidente dall'epitelio coriale, i cui elementi altissimi sono pieni di granulazioni e di frammenti cellulari.

Osservazioni sul coniglio.

L'utero del coniglio è bicorne; la sua superficie interna è rivestita da uno strato epiteliale formato da cellule cilindriche poco allungate che hanno un bel nucleo ovale bene colorito, e portano all'estremo libero sottili ciglia vibratili, solo visibili con forti ingrandimenti. Le ghiandole si affondano poco nel derma mucoso, e sono pure rivestite da epitelio cilindrico, ma sprovvisto affatto di ciglia. In preparati ricavati da uteri di animali adulti, dopo lunga osservazione sono riuscito a vedere soltanto poche cariocinesi negli elementi epiteliali ghiandolari, mentre in altri preparati ottenuti dall'utero di due coniglie giovani, le cariocinesi erano assai abbondanti nell'epitelio delle ghiandole, e solo rara-

mente se ne trovavano nell'epitelio superficiale. Anche pel coniglio credo quindi di poter affermare che la rigenerazione dell'epitelio uterino si compie per riproduzione mitotica degli elementi preesistenti, specialmente di quelli ghiandolari.

L'esame macroscopico dell'utero gravido (analogamente a a quanto trovammo nel gatto) ci mostra in ciascun corno uterino dei rigonfiamenti, a ciascuno dei quali corrisponde un embrione. La placenta ha forma discoide, ed è inserita, di solito, in corrispondenza della parete antimesometrale dell'utero.

Osservazione I. - Ho potuto osservare l'utero di una coniglia in cui le camere ovulari erano grosse poco più di un nocciolo di ciliegia. L'esame delle sezioni in serie condotte perpendicolarmente all'asse uterino mi fece notare delle differenze fra la mucosa prossima ai poli, e quella prossima all'equatore dei rigonfiamenti ovulari. Infatti, mentre nel primo punto si vedono sollevarsi dal derma tutto all'ingiro delle pieghe rivestite da epitelio, nel secondo punto queste pieghe sono assai più grosse, ma occupano solo un terzo della superfice interna uterina, e negli altri due terzi, non solo non si vedono pieghe, ma esiste uno spianamento della mucosa, come se avesse subita una dilatazione a spese delle ghiandole. Queste infatti sono divenute meno profonde, e nelle sezioni ci si presentano come anelli ovoidali col grande asse diretto parallelamente alla superfice libera.

Nelle pieghe, invece, i tubi ghiandolari si sono notevolmente allargati, ed hanno aumentato anche la loro altezza. È in corrispondenza delle grosse pieghe che si svilupperà la placenta, per cui fin da questo momento va differenziandosi nella mucosa uterina una porzione placentare ed una extraplacentare.

Notevoli sono le modificazioni dell'epitelio che si osservano in questo stadio: mentre l'epitelio che riveste i fondi ghiandolari conserva i suoi caratteri normali, quello delle ghiandole, e specialmente il superficiale si presenta costituito da elementi assai allungati, il cui protoplasma si colora poco colle usuali sostanze coloranti protoplasmatiche. Questi elementi contengono nel loro interno numerosi nuclei disposti per la maggior parte a palizzata; in alcuni punti però, e spe-

cialmente nella parte più alta delle grossse pieghe, essi tendono a disporsi in ammassi sferici. I nuclei sono ovalari; esaminati coll'obbiettivo ad immersione, mostrano dei fili cromatici spinti alla periferia, mentre il resto è costituito da una sostanza di colore sbiadito. Per quanto io abbia continuato a lungo le indagini, sempre usando forti ingrandimenti, non sono mai riuscito a vedere delle mitosi o qualche fatto che alla mitosi accennasse (colorazione intensa, alone chiaro). Gli elementi epiteliali descritti sono provvisti di ciglia, che si vedono bene con forti ingrandimenti. Nei punti più superficiali delle pieghe che sono a diretto contatto coll'ovo, alcuni elementi epiteliali contengono nuclei raggrinzati con colorazione uniforme, che presentano insomma tracce evidenti di degenerazione.

Nell'interno dei rigonfiamenti è contenuto l'ovo che non ha preso ancora aderenza colla mucosa uterina, e non presenta caratteri che qui meritino di essere ricordati.

Osservazione II. (*Utero con embrione lungo 10 mm.*).

Già a piccolo ingrandimento si vede la differenza marcata che esiste fra il punto dove va formandosi la placenta ed il resto della parete uterina. Come dissi, in quel punto si sollevano dalla mucosa delle grosse pieghe dermiche rivestite da epitelio; il connettivo di queste pieghe riccamente iperplasico, è costituito prevalentemente da cellule stellate con nucleo grosso, e con scarso protoplasma che manda dei sottili prolungamenti ad anastomizzarsi con quelli delle cellule vicine. In questo connettivo si vede un gran numero di vasi sanguigni rivestiti da endotelio, di cui alcuni assai slargati, in modo da formare un sistema di lacune. L'epitelio è notevolmente appiattito, e ridotto in certi punti ad una striscia sottile di protoplasma contenente dei nuclei assai colorati. In alcuni punti, e precisamente dove è avvenuto il contatto coll'epiblasta embrionario, lo strato epiteliale si è ridotto a masse informi protoplasmatiche, nelle quali si trovano dei globi cromatici risultanti dalla fusione dei nuclei degenerati.

Tali masse possono strozzarsi alla loro base e restare isolate nella cavità.

Nella porzione extraplacentare l'epitelio presenta le modificazioni già descritte nello stadio precedente; però qui dobbiamo accennare ad una diversità fra l'epitelio che riveste i sacchi ovulari e quello che ricopre i tratti che uniscono due sacchi consecutivi, poichè mentre in quest'ultimo le cellule sono assai allungate e sottili, nel primo invece le troviamo grosse, globose e con un gran numero di nuclei (fino a 20 o 30); le ciglia vibratili sono bene evidenti. Nell'epitelio dei sacchi ovulari, infine, si trovano con grandissima frequenza le cariocinesi, contrariamente a quanto abbiamo visto verificarsi nello stadio precedente.

Nell'interno del connettivo di quella parte di mucosa situata press'a poco di fronte alla placenta, si vedono in questo stadio delle formazioni speciali: sono ammassi voluminosi di sostanza assai chiara che non esiterei a chiamare ialina, di numero vario (15-20), di forma rotondeggiante od ovoidale, col diametro maggiore parallelo alla superficie libera, che contengono nel loro interno o alcuni (3-4) nuclei grossi, pallidi, vescicolosi, oppure un ammasso cromatico di forma sferica, derivato dalla fusione dei nuclei preesistenti. Taluno di questi elementi non presenta nucleo, ma se si esaminano delle sezioni in serie, lo si vede a un certo punto comparire, quando cioè il taglio viene ed interessare il centro di queste formazioni, dove per lo più il nucleo stesso risiede.

Di solito questi elementi si trovano poco al di sotto dell'epitelio superficiale, ma qualche volta sono assai più profondi, fin presso allo strato muscolare. Io sono persuaso che tali elementi provengano da fondi ghiandolari, le cui cellule epiteliali si sono fuse insieme ed i nuclei per un processo di cariolisi sono degenerati e trasformati in una massa unica. E che la mia opinione sia giusta lo dimostrano chiaramente alcune forme che si possono considerare di passaggio fra i fondi ghiandolari e gli elementi descritti. Se infatti esaminiamo attentamente un certo numero di preparati, possiamo vedere come vicino alle sezioni di ghiandole in cui l'epitelio è ben conservato, se ne trovano delle

altre dove il protoplasma degli elementi si è fuso in una massa unica, ma i nuclei, un po' ingranditi, sono ancora ben conservati e disposti regolarmente verso la periferia. Altrove, invece, i nuclei sono alterati, non bene distinti fra loro, coloriti intensamente e non disposti in modo regolare; in altri punti, poi, i nuclei raggrinzati, deformati, si fondono in un unico ammasso situato al centro della nuova formazione che va individualizzandosi.

Coll'esame di sezioni in serie non si vede alcun rapporto di continuità fra gli elementi in parola e l'epitelio superficiale; questo si spiega ammettendo che alcune ghiandole a un certo punto subiscano uno strozzamento il quale va sempre più accentuandosi per modo che i fondi ghiandolari a poco a poco si rendono liberi nel connettivo della mucosa. È allora che intervengono i processi degenerativi che condurranno alla scomparsa totale di questa specie di germi aberranti.

Osservazione III. (*Utero con embrione lungo 14 mm.*)

Il connettivo delle pieghe su cui si è sviluppata la placenta presenta gli stessi caratteri che presentava nello stadio precedente; però in esso si possono rinvenire parecchie di quelle formazioni giganti che si sono trovate nella parte extraplacentare. L'epitelio uterino sulle pieghe è ridotto ad una striscia che va sempre più assottigliandosi, man mano che si avvicina al punto in cui è avvenuta la fusione fra la mucosa uterina e l'epiblasta fetale. Poco prima di arrivare a questo punto si può vedere lo strato epiteliale interrompersi, ridursi a grumi informi, che qua e là si staccano dal connettivo sottostante. Nell'interno della placenta, poi, si scorgono ancora i resti dell'epitelio sotto forma di globi intensamente colorati con un alone protoplasmatico.

L'epitelio che riveste le ghiandole dei sacchi ovulari, è in generale bene conservato, specie in corrispondenza del fondo ghiandolare; quello superficiale, invece, ha elementi più bassi, muniti di ciglia vibratili spesso in movimento cariocinetico. Da questo strato in molti punti si vanno isolando dei

globi epiteliali, che si strozzano alla base, e si trovano liberi nella cavità uterina, dove appunto è assai facile trovare di queste forme in diversi stadî di degenerazione. Vicino ai tratti interovulari, l'epitelio presenta le modificazioni già descritte; si vedono, cioè, le cellule trasformate in elementi grossi, pallidi, polinucleati muniti di ciglia vibratili. In alcuni punti questi elementi hanno nuclei bene conservati, ma in altri si presentano raggrinzati, ed assumono quindi forme irregolari. — Anche in questo stadio sono numerose le formazioni giganti nel connettivo della mucosa dei sacchi ovulari.

OSSERVAZIONE IV. (*Utero con feti lunghi mm. 20*).

Ancora più notevole in questo stadio è la degenerazione dell'epitelio sulle grosse pieghe dermiche, dove lo strato epiteliale è ridotto a ben poca cosa. Si vede una listerella sottile ed omogenea, tinta in rosa col carmino, che contiene dei nuclei disposti in unico strato, appiattiti, colorati intensamente. Assai presso la placenta può ben dirsi che di epitelio non esiste più traccia alcuna.

Quanto più ci allontaniamo dalla placenta, sempre mantenendoci nel sacco ovulare, si vede che lo strato epiteliale va facendosi spesso, ma notevolmente alterato, perchè i suoi nuclei sono in gran parte poco distinti, e da esso si staccano i globi epiteliali già ricordati.

Nei fondi ghiandolari, invece, l'epitelio è ben conservato, e possiede numerose cellule in movimento cariocinetico. Anche nei tratti interovulari l'epitelio dei fondi ghiandolari è bene conservato, mentre il resto ha subita la solita iperplasia dei nuclei. Le cellule giganti conservano gli stessi caratteri e la stessa distribuzione, come negli stadî precedenti.

OSSERVAZIONE V. (*Utero con feti lunghi mm. 26*).

L'epitelio uterino sulle pieghe placentari è in preda ad una degenerazione ancor più avanzata che negli stadî precedenti;

in alcuni punti è ridotto a piccoli frammenti cromatici, in altri punti è del tutto scomparso. Nei sacchi ovulari si osserva che la modificazione caratteristica dell'epitelio si è estesa notevolmente nell'epitelio delle ghiandole, per modo che solo i fondi ghiandolari, e talora neanche questi conservano il loro aspetto normale.

Negli elementi modificati come al solito non si rinvengono mitosi (come del resto non se ne trovano nell'epitelio bene conservato dei fondi ciechi ghiandolari). Si possono invece vedere benissimo in essi le ciglia vibratili che senza dubbio sono più grosse e lunghe di quelle dell'epitelio normale: io non saprei spiegare questo aumento in lunghezza o spessore delle ciglia vibratili di elementi che si trovano in fasi che condurranno alla loro distruzione: enuncio il fatto così come lo ho veduto, aggiungendo che anche Lott vide rendersi più manifeste le ciglia vibratili nell'epitelio uterino di una topa gravida.

Non si trovano in questo stadio le formazioni gigantesche nel connettivo delle pieghe, ma solo nel connettivo della mucosa extraplacentare, con caratteri del tutto simili a quelli già descritti.

Osservazione VI. (*Utero con feti lunghi mm. 50*).

Non vi è più traccia di epitelio sulle pieghe placentari. L'epitelio dei sacchi ovulari è in preda ad una degenerazione molto estesa; solo pochi tratti dei fondi ghiandolari ancor esistenti possiedono cellule epiteliali bene conservate, tutto il resto è trasformato in ammassi nucleinici e protoplasmatici aggruppati e fusi nelle più diverse maniere; molti, poi, di questi ammassi sono staccati dalla mucosa uterina. Solo in qualcuno di essi si riescono a vedere delle ciglia vibratili bene conservate; nella maggior parte, invece, sono scomparse. Gli elementi giganteschi del derma del tratto extraplacentare sono alcuni scomparsi, altri in preda a completa degenerazione. Un fatto degno di nota è che fra le fibre muscolari nel punto sottostante alla placenta, si osservano delle

cellule assai grosse, fornite di uno o più nuclei ben conservati. Per la loro forma allungata, per la sede, per la presenza di forma di passaggio alle cellule connettive, dobbiamo ammettere di essere di fronte probabilmente a modificazioni del connettivo situato fra i fasci muscolari, mentre il fatto che queste cellule giganti hanno protoplasma con elettività per le sostanze coloranti diversa da quella delle fibre muscolari liscie, e non presentano nucleo allungato e striature longitudinali, ci fa senz'altro escludere che possa trattarsi di fibrocellule muscolari gigantesche.

Osservazione VII. (*Utero con feti lunghi mm. 70*).

Nel tratto placentare non si può più parlare di epitelio uterino, che è totalmente scomparso; l'epitelio del tratto extraplacentare è quasi del tutto degenerato, ma sempre però, esistono nei fondi ciechi ghiandolari delle brevi file di cellule epiteliali povere di protoplasma, ma con nucleo bene conservato; e questo è un fatto degno di nota, trattandosi quí di uno stadio assai prossimo alla fine della gravidanza. Non si trovano più cellule giganti nel derma del tratto extraplacentare, che sono state completamente distrutte, mentre persistono bene conservate le cellule giganti che descrissi fra le lamelle muscolari del tratto sottoplacentare.

Conclusioni.

Come ho già parecchie volte accennato, tanto nell'epitelio delle ghiandole uterine di coniglie giovani, come pure nell'epitelio ghiandolare non ancora modificato di coniglie gravide, si possono con tutta facilità riscontrare belle figure cariocinetiche. Anche nel coniglio, quindi, trova conferma indiscutibile la teoria di Bizzozero e Vassale sul modo di rigenerarsi dell'epitelio uterino.

Dalla descrizione dei miei preparati risulta che la mucosa uterina nel punto dove si dovrà formare la placenta, si iper-

trofizza enormemente e forma alcune grosse pieghe ricche di ghiandole e rivestite da epitelio che va incontro ad una iperplasia notevole ed assai rapida de' suoi elementi, per mezzo d'un'intensa divisione mitotica.

Negli elementi iperplasici, in seguito, vediamo aumentare straordinariamente il numero dei nuclei per un processo che non è certo di divisione indiretta, ma che con Masius (33) devo ammettere di divisione diretta. Gli elementi polinucleati hanno esistenza effimera, poichè grado grado che lo strato esterno dell'epiblasta si ipertrofizza, vanno in essi sempre più accentuandosi i fenomeni degenerativi che condurranno alla loro completa scomparsa.

I villi coriali che crescono e si fanno strada attraverso allo strato epiblastico esterno iperplasico, non possono incontrare alcun rapporto colle ghiandole uterine nelle quali assai precocemente cade l'epitelio di rivestimento.

L'epitelio della porzione extraplacentare, mentre nei primi tempi subisce una notevole iperplasia per mezzo delle numerose cariocinesi che si trovano nei suoi elementi, in seguito presenta delle modificazioni che cominciano alla superficie, e si estendono grado grado ai tubi ghiandolari. Queste modificazioni consistono in un aumento in volume degli elementi i cui nuclei si moltiplicano straordinariamente per un processo che non è di divisione indiretta. I nuclei in seguito si ingrossano assai, e ad un certo momento cominciano a manifestare spiccati fenomeni di cariolisi. Intanto si fanno poco distinti i limiti cellulari, e l'epitelio gradatamente finisce col trasformarsi in ammassi nucleinici e protoplasmatici, molti dei quali tendono a staccarsi dalla parete uterina. Tali fenomeni degenerativi non conducono alla scomparsa di tutto l'epitelio, perchè restano di essi pochi elementi nei fondi ghiandolari, poveri di protoplasma, ma con nucleo bene conservato a cui devesi accordare una grande importanza per la rigenerazione epiteliale dopo il parto. Non tutti i fondi ghiandolari, però, mantengono i loro rapporti di continuità coll'epitelio superficiale, perchè alcuni di essi, per un graduale strozzamento del tubo ghiandolare, ad un certo punto vengono a trovarsi liberi nel connettivo: allora il protoplasma delle cellule si unisce in

una massa unica: i nuclei pure si fondono insieme, e si ha quindi l'apparenza di elementi giganteschi con nucleo intensamente colorato. Queste forme hanno durata assai breve e difatti a poco a poco sono frammentate, distrutte e di esse non resta alcuna traccia negli stadî più avanzati di gravidanza.

Ringrazio il mio maestro Prof. I. Salvioli degli utili suggerimenti a me prodigati.

BIBLIOGRAFIA

1. Doléris, *Nouvelles archives d'obstétrique et de gynécologie.*
2. Foster, Trattato di fisiologia, vol. IV.
3. Bizzozero e Vassale, *Archivio p. le Scienze Med.*, vol. XI, N. 12.
4. Doléris, loc. cit.
5. Duval, Société de biologie, 10 Déc. 1890.
6. Reichert, *Müller's Archiv*, 1848.
7. Ercolani, *Journal de l'anatomie et de la physiologie*, 1868.
8. Turner, Transactions of the Royal Society of Edinburg, 1872·
9. Strahl, *Archiv für Anatomie und Physiologie*, Anatom. Abth., 1889-90.
10. Heinricius, *Archiv f. mikroskopische Anatomie*. Bd. 36.
11. Fleischmann, Embryol. Untersuchungen. Wiesbaden. 1889. 1891, 1893.....
12. Van Beneden, *Comptes rendus de l'Acad. Royal de Belgique*, 3ª Serie. t. XV.
13. Strahl, Anatomische Hefte, Bd. III, 1896.
14. Rathke, *Virchow's Archiv*, Bd. 142.
15. Kiersnowscki, Anatomische Hefte, Bd. IV, 1894.
16. Pels Leusden, *Zeitschrift f. Geburtsh. u. Gynäkol.*, Bd. 36.
17. Léopold, *Archiv f. Gynäkologie*, Bd. 11.

18. Zimonovicz, Histologie und mikroskopische Anatomie.
19. Klein, *München. medicin. Wochenschrift* 1897, S. 616.
20. Schmidt, *Monatsschrift f. Geburtshülfe u. Gynäkol.*, Bd. VII. 1898.
21. Minot, Harvard Medical School, Boston 1890.
22. Romiti, *Atti della R. Accademia dei Fisiocritici di Siena*, vol. III.
23. Selenka, *Biolog. Centralblatt*, 1891.
24. Hofmeyer, *Zeitschrift f. Geburtsh. u. Gynäkol.*, Bd. 35, 1890.
25. Giacomini, *Giornale d. R. Accademia di Medicina di Torino*, 1897, N. 12.
26. Resinelli, *Annali di ostetricia e ginecologia*, 1898, N. 12.
27. Léopold, Uterus und Kind. Leipzig, 1897.
28. Helme, *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 1890.
29. Minot, loc. cit.
30. Clivio, *Contributo alla conoscenza dei primi stadi di sviluppo della placenta in alcuni mammiferi.*
31. Pels Leusden, Loc. cit.
32. D'Erchia, *Atti d. Società d'ostetricia e ginecologia*, vol. V, 1898.
33. Masius, *Archives de biologie*, t. IX, 1889.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 20.

Istituto di Anatomia patologica dell'Università di Torino
diretto dal Prof. P. Foà

Dott. **Ferruccio VANZETTI**

I° assistente e libero docente di anat. pat.

CONTRIBUTO ALL'EZIOLOGIA DELLE NECROSI BATTERICHE

La conoscenza dei processi necrotici dell'organismo, di origine batterica, è andata in questi ultimi anni notevolmente allargandosi: allo studio di alcuni microrganismi, che in determinate condizioni potevano spiegare non solo un'azione suppurativa ma anche necrotica, come lo stafilococco e streptococco piogene e il bacterium coli ecc., si aggiunse nel progresso delle ricerche l'osservazione di altri batteri, appartenenti in generale al gruppo degli anaerobî, i quali più direttamente valevano a determinare la necrosi netta dei vari tessuti. Senza addentrarmi in una rivista analitica delle varie forme che dagli AA. vennero successivamente descritte e lasciando uno studio critico sull'argomento, come venne recentemente fatto da Sandler (1), da Rist (2), da Kamen (3) da Ghon e Sachs (4) e da Hibler (5) all'ultimo congresso dei patologi tedeschi, ricorderò solo che la maggior parte delle forme isolate si raccolgono intorno al bacillo enphisematosus di Fränkel (bc. aerogenes capsulatus di Welch-Nuttal, granulo bacillus butyricus ecc.) e a quello dell'edema maligno (*b.* di Novy, *b.* di Liborius, *b.* enteritis sporogenes di Klein, *b.* di Ghon e Sachs ecc.): si tratta di bacilli strettamente anaerobî, forniti quasi sempre di spore, che danno luogo a sviluppo di gas e che negli animali possono determinare edema, gangrena gassosa ecc. Oltre a ciò venne da

Vincent riconosciuto in alcuni processi necrotici dell'uomo un bacillo anaerobio, detto per il suo aspetto fusiforme, e da Löffler in affezioni simili degli animali un altro bacillo, forse appartenente allo stesso ceppo, detto bacillo necrotico. Cosicchè gli agenti di questo processo o sono da ricercarsi nei comuni piogeni dotati di un potere necrotico o in un gruppo di batteri anaerobi che più direttamente spiegano un'azione mortificante. Due anni or sono in uno studio sulla etiologia della necrosi del pancreas e del grasso ebbi io pure ad isolare e a descrivere un bacillo anaerobio e a riprodurre sperimentalmente il quadro istopatologico di tale affezione. Nel corrente anno intrapresi delle ricerche batteriologiche sopra un caso di flemmone del collo con gangrena polmonare e potei isolare un microrganismo ad azione spiccatamente necrosante, che presentava dei caratteri degni di menzione.

Il caso riguardava un individuo di 35 anni, sezionato nello scorso gennaio (n. di autopsia 9682), che presentava all'altezza della regione laterale destra del collo una vasta ulcerazione a margini irregolari e a fondo grigio sporco, che lasciava allo scoperto gli strati muscolari sottostanti: praticando in corrispondenza di questo punto un'ampia incisione si osservava che il tessuto era infiltrato da un essudato purulento emorragico, che si diffondeva tutto all'intorno, spingendosi inferiormente fino allo sterno e alla regione sottoclaveare: i muscoli compresi nella superficie di sezione apparivano di un colorito rosso nerastro e in alcune zone pallidi, friabili, asciutti, talora ridotti ad una poltiglia bruna, in cui nuotavano dei frustoli necrotici. Le meningi ed il cervello erano alquanto iperemici. Il cuore di volume normale, con endocardio dappertutto liscio e trasparente: integre le valvole e gli orifici. La mucosa bronchiale non ricoperta da essudato e solo contenente nel lume del siero schiumoso. I polmoni apparivano liberi da aderenze: al taglio si trovavano disseminatamente numerosi focolai di varia grandezza, circondati spesso da un alone emorragico, in cui il parenchima appariva rammollito, di un colore brunastro, talora trasformato in una cavità irregolare contenente un liquame sporco con

dei brandelli di tessuto: taluni di questi focolai arrivavano fin sotto la pleura, che allora si presentava opaca, brunastra, facilmente lacerabile: essi però non emanavano un odore fetido, come nelle solite forme gangrenose, ma erano quasi del tutto inodori. La milza si mostrava notevolmente aumentata di volume, con polpa iperplastica, rosso scura, e follicoli ancora evidenti. I reni occupavano la sede consueta, avevano superficie liscia e capsula bene svolgibile: la sostanza corticale tumida, di un colorito torbido, grigio pallido: in qualche punto pareva di osservare qualche striscia bianco giallastra. Nulla ai genitali e all'apparato digerente: la cavità boccale, le fauci, la faringe e il laringe normali. Il fegato di volume leggermente aumentato con il parenchima di aspetto torbido, opaco, come lessato.

L'anamnesi era quasi del tutto muta e solo si sapeva che alcuni giorni avanti la morte il chirurgo aveva aperto con un taglio il focolaio necrotico suppurativo del collo.

Dall'essudato del flemmone, dai focolai della gangrena polmonare e dalla milza vennero istituiti esami a fresco, colture e inoculazioni negli animali. Dall'essudato tolto nelle parti superficiali in contatto coll'esterno si riscontrarono varie forme batteriche, di cui non è il caso di riferire singolarmente, ma dalle parti profonde, specie là dove il muscolo appariva disfatto, si osservavano quasi esclusivamente dei cocchi rotondeggianti od ovalari riuniti quasi sempre a due, della grandezza da 0.6 a 2 μ, privi di capsula e che non tenevano assolutamente il Gram: rari erano gli esemplari di un'altra forma batterica sottile, resistente al Gram, che morfologicamente ricordava il proteus vulgaris. Nei focolai di gangrena polmonare, oltre a due forme batteriche, di cui una più corta e non resistente al Gram e l'altra più allungata colorabile anche col Gram, si ritrovava in gran numero la stessa forma di diplococco già osservata nell'essudato flemmonoso del collo.

Le ricerche colturali vennero istituite su varî terreni nutrizi, sia in presenza di ossigeno, sia all'infuori di questo, raccogliendo asetticamente il materiale dal flemmone del collo, dai focolai dei polmoni e dalla milza. Per la comune cono-

scenza della tecnica batteriologica non riferirò i varî metodi seguiti e dirò subito che tanto dalle colture aerobiche che anaroebiche si ottennero gli stessi risultati e che in queste ultime non si osservò la rottura del mezzo e lo svolgimento di abbondanti gas fetidi. Dal flemmone del collo si ottenne lo sviluppo di due tipi di colonie: una fondente la gelatina e data da bacilli sottili si potè in breve identificare come appartenente al proteus volgare e non abbisogna di descrizione, l'altra si mostrava più grande, sino a raggiungere il diametro di 3-4 mm., rotondeggiante, alquanto rilevata, di un colorito biancogrigio, più intenso al centro, finamente granulosa, a margini regolari e netti : le più profonde apparivano più piccole, più irregolari, più scure e più grossolanamente granulose. Questo tipo di colonia, si ripresentò in cultura pura nei terreni nutrizi inseminati con il succo di milza ed appariva in grandissimo numero in quelli apprestati dai focolai necrotici del polmone: quì però si osservava la presenza di altre due varietà di colonie, delle quali una si pote rapidamente riavvicinare a quella riscontrata nel flemmone del collo ed ascriverla al proteus vulgaris, l'altra invece costituita da bacilli più grossolani, non resistenti al Gram e che dava luogo alla fermentazione dei mezzi glucosati venne ben presto riconosciuta come quella del bacterium coli.

Contemporaneamente alle prove culturali vennero tentate inoculazioni nelle cavie: piccoli frustoli di muscoli del collo in via di disfacimento e di tessuto necrotico del polmone vennero posti profondamente sotto la cute o fra i piani muscolari della regione dorsale e addominale di alcune cavie. Dopo un giorno gli animali si mostrarono in preda ad un grave abbattimento generale e localmente si osservò una tumefazione e pastosità della pelle con arrossamento dei margini della ferita: dopo 36-48 ore gli animali vennero a morte. In corrispodenza del punto d'iniezione si trovò nel tessuto sotto cutaneo e muscolare una scarsa essudazione sierosa emorragica, con maggiore friabilità e colorito più scuro del muscolo e da parte degli organi interni congestione ed emorragia delle capsule soprarenali e un discreto tumore di milza: nell'essudato per istriscio si rinvennero

unicamente numerosi cocchi ovalari, privi di capsula, parte liberi parte contenuti entro le cellule purulente, di cui talvolta gremivano quasi interamente il protoplasma. Questi cocchi apparivano morfologicamente identici a quelli riscontrati all'esame diretto del cadavere e come quelli si disponevano in prevalenza a diplococco, meno spesso apparivano isolati e di rado tendevano a disporsi in brevi catenelle di due, tre o più copie di elementi: essi non tenevano mai il Gram nè il metodo di Claudius, ma si coloravano benissimo con i comuni colori basici di anilina. Esaminato batterioscopicamente anche il sangue tornò facile rinvenire nei preparati per striscio alcuni esemplari dei cocchi in parola, disposti sempre a diplococco frammezzo ai globuli rossi.

Fermata così l'attenzione su questo microorganismo, il quale a differenza degli ordinari staf. e strep. e del diplococco pneumonico non resisteva al Gram, non era fornito di capsula e si mostrava patogeneo per le cavie, e riottenute facilmente delle colture pure dal sangue degli animali venuti a soccombere, ne furono studiati più esattamente i vari caratteri colturali.

Coltura in brodo; dopo diciotto venti ore compare un leggero intorbidamento, che si va accentuando nei giorni successivi fino a raggiungere un massimo dopo tre o quattro giorni: talora in corrispondenza della superficie del liquido lo sviluppo è maggiore e si ha la formazione d'un sottile velo biancastro aderente alle pareti del tubo: dopo qualche giorno si va deponendo al fondo un precipitato biancastro, abbondante, ma il liquido soprastante rimane sempre torbido.

In brodo glucosato e lattosato la crescita è più facile e abbondante, ma non s'osserva mai la fermentazione del mezzo e lo svolgimento di bollicine di gas: aggiungendo della tintura neutra di tornasole, questa non arrossa. Assai favorevoli si mostrano pure i mezzi addizionati a siero di coniglio e di cavia.

Colture in gelatina: l'infissione in un tubo di gelatina dà luogo, a incominciare dalla 24ª-36ª ora, lungo il canale d'innesto, ad una coltura granulosa costituita da tante piccole colonie

rotonde bianco-giallastre opache, che possono poi confluire in una striscia unica: alla superficie si forma un disco alquanto rilevato, piuttosto esteso in ampiezza, a bordi regolari: anche dopo tre o quattro settimane non si ha mai la fusione del mezzo.

Coltura in agar a 37°: già dopo diciotto venti ore, compare una striscia biancastra, che si estende, si ispessisce e dà luogo ad una patina cremosa abbondante: i caratteri delle colonie isolate vennero già accennati.

Patata: lo sviluppo avveniva pur qui facilmente e rigogliosamente: lungo la striscia di innesto si formava uno strato spesso, umido, bianco grigiastro, alquanto rilevato.

Latte: non viene mai coagulato anche dopo molti giorni. Non si ha formazione di indolo.

I preparati microscopici allestiti da queste culture mostrano il microrganismo in parola in forma di cocchi rotondeggianti od ovalari, riuniti a due a due, che si disponevano o isolatamente o talora a piccoli aggruppamenti o anche in forma di catenelle: tali catenelle ordinate in serie di tre o quattro coppie presentavano più spesso la linea di divisione fra i diplococchi decorrente nel senso della lunghezza della catena, più di rado in senso trasversale. Anche nelle colture i diplococchi si decoloravano costantemente sia col metodo di Gram che con quello di Claudius: erano sempre immobili e privi di capsula e di spore.

La comparsa di forme involutive avveniva piuttosto precocemente e già dopo quattro o cinque giorni si osservavano esemplari più grossolani e rigonfiati, che assumevano male le sostanze coloranti o riuniti in gruppi omogenei si tingevano diffusamente come un sol blocco: alcune volte quando i diplococchi erano disposti in catena potevano fondersi insieme lungo una linea retta e simulare dei lunghi bacilli accoppiati.

Per ricercare poi quale influenza potesse determinare sullo sviluppo del microrganismo isolato la diversa composizione del mezzo nutrizio, furono approntati terreni a diverso grado di alcalinità e di acidità e con diverso percentuale dei varî componenti: ora per variazioni abbastanza ampie nella reazione come per quella dei componenti solidi del mezzo non

si ebbero ad osservare differenze notevoli nello sviluppo nè modificazioni morfologiche del diplococco.

La vitalità del microrganismo nelle colture conservate in opportune condizioni persisteva per molto tempo, cosicchè tornò facile ottenere dei trapianti positivi da colture che datavano da più di cinque o sei settimane.

Esposti così brevemente i caratteri morfologici e culturali del diplococco isolato, rimaneva a ricercare la sua azione biologica, onde determinare quale importanza fosse realmente da attribuirgli nell'etiologia del processo necrotico. Accenneremo prima brevemente alle lesioni istologiche riscontrate nel cadavere umano e ai suoi rapporti col microrganismo che c'interessa. Il tessuto connettivo e muscolare in corrispondenza del flemmone del collo era diffusamente infiltrato da numerose emorragie e da abbondanti leucociti polimorfi, i quali in alcuni punti si raccoglievano in cumuli maggiori formando dei piccoli ascessi: la sostanza muscolare e connettiva compresa nei focolai di maggiore infiltrazione era caduta in degenerazione e in necrosi e spesso non era più riconoscibile, ma anche nei punti lontani, ove l'infiltrazione purulenta era assai moderata o mancava del tutto, si osservavano alcuni fasci muscolari privi della caratteristica striatura, coi nuclei del sarcolemma e del perimisio interno indistinti e mal colorabili. Trattando questi preparati con bleu di metilene o fucsina tornava facile riconoscervi i diplococchi già riscontrati nell'esame diretto: nelle parti superficiali essi erano mescolati ad altri microrganismi, ma nelle parti profonde si dimostravano l'unica forma bacterica rilevabile. Essi non erano di solito raccolti in ammassi, ma più spesso disposti isolatamente nel tessuto.

I focolai del polmone rispondevano nelle linee generali alla nota forma istologica delle infiammazicni necrotiche di questo organo: esisteva cioè un'area centrale, in cui era scomparsa ogni struttura del polmone e non si trovava che un detrito granulare amorfo, che non assumeva più le sostanze coloranti: poi succedeva una ampia zona nella quale la disposizione alveolare era ancor riconoscibile, ma gli alveoli erano ripieni di leucociti e di epitelii frammentati, male tingibili ed i setti apparivano quasi

del tutto privi di nuclei e di colorabilità. Intorno a questa si avea un'area, parte emorragica, parte in preda ad infiammazione catarrale, che si perdeva lentamente nel tessuto sano. In molti focolai mancava la prima zona di disfacimento completo del tessuto e predominava per vasta estensione la parte necrotica. Ora in quest'ultima e nella zona di confine verso l tessuto sano esistevano in gran numero i diplococchi già descritti: nei punti di disfacimento del parenchima si trovavano poi oltre ai diplococchi anche altre forme batteriche corrispondenti verosimilmente al bac. coli e al proteus, isolati per mezzo delle prove culturali. La milza mostrava una forte dilatazione vasale, specie delle vene e dei capillari, e un notevole riempimento di globuli rossi nelle maglie della polpa: numerósi erano i leucociti polimorfi ed in parte anche le cellule globulifere e pigmentifere; i cordoni apparivano ricchi di elementi e gli endotelii delle lacune tumefatti ed in via di proliferazione. Nei tagli della milza non fu però possibile di riconoscere i diplococchi ritrovati nel flemmone del collo e nei polmoni, nè altre forme batteriche. Quanto ai reni — di cui non vennero istituiti esami culturali — aggiungeremo brevemente che non esistevano le note di un processo flogistico e che solo alcuni tubuli contorti presentavano gli epiteli in degenerazione torbida e grassa e talvolta in via di necrosi. Gli esami del fegato e degli altri organi non rivelarono alterazioni degne di nota.

Questo reperto confermava adunque trattarsi di un processo necrotico infettivo e avvalorava l'ipotesi che l'agente eziologico fosse da ricercarsi nel diplococco ritrovato costantemente nelle parti profonde dei punti mortificati. Però la dimostrazione dei rapporti tra il microrganismo descritto e il processo morboso non poteva essere fornita che dallo studio delle sue proprietà biologiche e sopratutto dalla riproduzione sperimentale del processo sugli animali.

Già fu accennato come nelle cavie inoculate direttamente con il materiale tolto dal cadavere umano si osservasse nel punto d'innesto, oltre ad un po' di essudato sieroso emorragico, anche un aspetto insolito del tessuto muscolare, che si presentava ora di un colorito più scuro, ora più pallido

ed asciutto con una friabilità maggiore della norma. Queste parti furono raccolte per l'esame istologico, il quale potè dimostrare che per una zona abbastanza estesa il connettivo sottocutaneo ed i fasci muscolari erano moderatamente infiltrati da globuli rossi e da corpuscoli di pus, ma più che tutto che in alcuni punti le fibre muscolari avevano perduto la loro normale struttura e si presentavano omogenee, quasi vitree, prive di nuclei, talora in via di disgregazione e il connettivo interstiziale ridotto ad un detrito granuloso, in cui più non sopravviveva traccia di nuclei e di fibre: questi punti sparsi irregolarmente nel campo dell'alterazione si trovavano non solo là dove esisteva l'infiltrazione purulenta, ma anche indipendentemente da questa, dimostrando che essa non era condizione necessaria per la produzione del processo necrotico. In tutta la zona alterata si trovavano in maggior o minor numero i noti diplococchi.

Gli esperimenti furono proseguiti con il materiale fornito dalle colture ottenute dalle cavie venute così a morte; si determinò dapprima il grado di virulenza del diplococco sia per la cavia sia per gli altri animali da laboratorio. La cavia si mostrò molto sensibile all'azione del microrganismo: bastavano 0,1-0,2 c. c. di coltura in brodo, introdotta per via peritonale, per determinarne la morte nello spazio di 16-20 ore: nella cavità addominale si trovava una discreta quantità di essudato sieroso emorragico, leggermente torbido, arrossamento delle anse intestinali, discreto tumore di milza ed una gravissima congestione e talora emorragia delle capsule soprarenali: il sangue del cuore era in gran parte fluido. Non solo nell'essudato peritoneale, ma anche nel sangue del cuore si trovavano costantemente i diplococchi in parola: nel primo essi si presentavano straordinariamente numerosi ed erano disposti di preferenza a diplococchi ovalari isolati, ma non era difficile incontrarne anche ordinati in brevi catenelle, come accadeva di osservare nelle colture: in due casi, anzi, senza che fosse dato di sorprenderne la ragione, la disposizione in catenelle costituite da cinque, sei, otto coppie di elementi appariva assai frequente, così da prevalere su quella a diplococchi isolati. Così pure in qualche caso fu riscontrato

uno spiccatissimo fagocitismo da parte di leucociti polimorfi: in ogni campo microscopico si incontravano numerosi elementi polinucleati, che avevano inglobato alcuni diplococchi e talora se ne presentavano esemplari, il cui protoplasma ne era totalmente gremito. Non infrequenti erano nel peritoneo le forme involutive, per cui i diplococchi apparivano allungati, o irregolarmente tondeggianti, o altrimenti deformati ed assumevano male le sostanze di tinzione. Nel sangue pure il microrganismo si presentava sempre numeroso, anche quando l'animale veniva sacrificato durante il periodo agonico, cosicchè in ogni campo microscopico se ne rinvenivano sempre alcuni campioni: quivi esso manteneva sempre la forma di diplococco rotondeggiante od ovalare ed assai di rado si potè sorprendere la disposizione in brevi catenelle. Se l'infezione dell'animale anzichè per via peritoneale avveniva per via sottocutanea, la morte era meno rapida e la dose minima mortale alquanto più elevata: pure con 0,5 di c.c. di coltura in brodo l'animale veniva a soccombere in uno o due giorni: nel punto di innesto non si avevano alterazioni rilevanti, ma il microrganismo si ritrovava in gran numero nel sangue.

Il coniglio si dimostrò pure sensibile all'infezione, sebbene meno squisitamente che non la cavia; 1 c.c. di coltura in brodo per via peritoneale uccideva costantemente l'animale in uno o due giorni, mentre dosi inferiori non erano sempre mortali: la via endovenosa era più severa e quantità anche più ridotte davano sicuramente una rapida setticoemia.

Il topolino inoculato per via sottocutanea veniva pure a soccombere in poche ore e nel sangue si riscontravano anche con preparati per istriscio numerosi diplococchi.

Adunque il microrganismo isolato si dimostrava molto patogeno tanto per la cavia, che per il coniglio, che per il topolino, nei quali determinava rapidamente una setticoemia mortale. Studiata così l'azione generale, interessava per il caso in trattazione vedere se il nostro diplococco potesse spiegare localmente anche un potere necrotico, riproducendo così sperimentalmente il processo morboso osservato al tavolo anatomico.

Riprese nella cavia e nel coniglio iniezioni sottocutanee o intramuscolari usando colture in brodo molto attive, non si potè ottenere nel punto di innesto, nè la formazione di un ascesso, nè processi regressivi da parte del connettivo e del muscolo; il liquido iniettato era tosto assorbito e l'animale veniva rapidamente a morte per setticoemia.

Si modificò allora l'esperienza cercando di mantenere qualche tempo in sito il microrganismo per mezzo di frustoli di garza sterile imbevuti in emulsioni dense di coltura in agar e portati profondamente nel sottocutaneo o fra i piani muscolari: in due cavie, in cui la morte non sopravvenne rapidamente, si osservò in corrispondenza del punto di inoculazione un po' di essudato purulento emorragico ed un colorito più asciutto e giallastro del tessuto muscolare: nell'essudato erano presenti numerosi diplococchi. Istologicamente si riscontrò una discreta infiltrazione purulenta del connettivo e dei fasci muscolari, ma, quanto più importa, si ritrovarono varie zone, in cui le fibre muscolari avevano perduta la caratteristica struttura e s'erano venute trasformando in blocchi omogenei, vitrei, privi di nuclei, in parte frammentate e rotte e che il connettivo interstiziale era pur esso ridotto ad un detrito granuloso senza struttura, costituendo così dei tipici focolai di miosite necrotica: queste zone erano distribuite irregolarmente e si trovavano anche dove i fasci muscolari erano pochissimo o punto infiltrati da cellule purulente.

L'azione del microrganismo venne pure sperimentata su alcuni parenchimi e sopratutto sul fegato, sul rene e sui polmoni. Il fegato di cavie e di conigli veniva messo allo scoperto mediante un taglio trasverso della parete addominale condotto parallelamente all'arco costale di destra, così da offrire all'esame una larga superficie dell'organo; ciò aveva il vantaggio di far conoscere le sue condizioni di integrità, affinchè si potessero rifiutare quelli che per coccidiosi od altre malattie erano precedentemente alterati: fu lasciato il metodo delle iniezioni parenchimali attraverso la cute, perchè cieco e mal sicuro.

Esaminata la superficie del fegato e riconosciutala nor-

male, veniva iniettato lentamente nel parenchima per mezzo di una siringa di Pravaz, provveduta di un ago sottilissimo, due, tre, quattro gocce di una coltura in brodo del microrganismo e ritirato l'ago evitando ogni maltrattamento dell'organo, si richiudeva la ferita addominale. Le cavie vennero a morte spontaneamente per setticoemia diplococcica accompagnata talora da peritonite: i conigli parte morirono, parte furono sacrificati.

Il punto della praticata iniezione veniva rilevato all'autopsia da una piccola area rotondeggiante, approfondantesi nell'organo, dove il parenchima appariva più opaco, pallido, omogeneo e privo del normale aspetto lobulare; talora intorno a questa area principale esistevano altre aree più piccole quasi puntiformi con i caratteri della prima.

Istologicamente si notavano, già dopo 24-36 ore, le più gravi alterazioni dell'elemento epatico: infatti pur mantenendosi il disegno e la struttura grossolana del lobulo ghiandolare, si osservava che le cellule avevano in gran parte perduto la nettezza dei contorni e la tingibilità dei nuclei e s'erano rigonfiate e fuse insieme, formando delle serie omogenee, seminate di detriti cromatinici. Dopo due o tre giorni la necrosi cellulare progrediva e l'orientazione delle trabecole andava disordinandosi; gli elementi non mostravano più traccia di nuclei e di contorni, il protoplasma appariva vacuolizzato, vitreo, o ridotto ad un detrito, e le serie delle trabecole eran del tutto irregolari ed apparivano ora interrotte da spazi chiari ora riunite in grossi blocchi omogenei. Verso la zona di confine l'alterazione andava rapidamente diminuendo per lo spegnersi sollecito dell'intensità dello stimolo, le cellule epatiche presentavano i nuclei meno indistinti, cominciavano a delinearsi i limiti cellulari, il protoplasma era torbido e granuloso, ma non disgregato, finchè gli elementi tornavano a presentarsi normali per forma e colorabilità. È da notare che nel campo della alterazione descritta non si rinvenivano nel primo giorno leucociti polimorfi e che solo nella seconda e terza giornata cominciava a presentarsi verso la zona del confine una moderata essudazione di questi elementi, che cadevano ben presto in degenerazione. Nei preparati colorati con bleu di metilene

o con fucsina diluita si mettevano facilmente in evidenza i noti diplococchi, i quali parevano presentarsi assai più numerosi verso la zona di confine e segnare con la loro marcia la morte progressiva del parenchima epatico. Negli altri punti intorno all'area principale, che macroscopicamente si palesavano pure alterati, si rinvenne al microscopio lo stesso tipo di alterazione con necrosi completa di tutti gli elementi dell'acino epatico: va notato però il loro significato nel senso che questi punti non avevano risentita l'azione meccanica diretta della iniezione, confermando così che l'insorgenza del processo si svolgeva indipendentemente dall'iniezione stessa.

Gli esperimenti sul rene vennero intrapresi seguendo una tecnica analoga: messo allo scoperto il rene con un taglio dorsale e fattolo sporgere attraverso la breccia, si iniettarono profondamente nel parenchima alcune goccie della coltura: per comodità di tecnica si preferì il coniglio. All'autopsia si osservarono, anzichè delle aree tondeggianti, come nel fegato, delle aree allungate, quasi a forma di striature, che dalla sostanza corticale si protendevano nella midollare e che si mostravano più pallide, più asciutte ed opache del parenchima circostante. Corrispondentemente si osservò al microscopio un processo necrotico dei canalicoli renali, il quale da un piccolo centro, segnato dal punto di iniezione, tendeva a diffondersi lungo i canalicoli spingendosi verso la pelvi: accadeva così di poter talvolta seguire la lesione lungo il decorso d'un canalicolo ed osservare i varî gradi di metamorfosi regressiva dell'epitelio e del connettivo di sostegno a partire dalla sostanza corticale fino verso i bacinetti: l'epitelio mostrava i varî stadi di degenerazione dall'intorbidamento granuloso del protoplasma, alla cario e plasmolisi fino alla necrosi completa dell'elemento.

Interessava finalmente di studiare l'azione di questo microrganismo sul parenchima polmonare. Si tentò dapprima l'iniezione diretta intrapolmonare spingendo l'ago di una siringa di Pravaz attraverso la parete toracica ed il cavo pleurico entro il parenchima dell'organo: nelle cavie questi tentativi non sortirono lo scopo sperato, poichè tutti gli ani-

mali vennero rapidissimamente a morte per un imponente pleurite sierosa-emorragica con atelettasia del polmone: evidentemente la coltura iniettata si diffondeva alla pleura, la quale reagiva squisitamente a questa infezione e soggiaceva ad un processo flogistico acutissimo seguito da setticoemia. Si ricorse allora nella cavia all'iniezione intratracheale, penetrando direttamente coll'ago nel lume della trachea ed iniettando qualche goccia di coltura in brodo: anche in questo caso le cavie vennero rapidamente a soccombere per pleurite sierosa-emorragica, a cui seguiva una pericardite di egual natura: nell'essudato si trovavano in grande abbondanza i diplococchi, sia liberi, sia contenuti entro i leucociti: il polmone presentava una enorme dilatazione dei vasi capillari, ma non processi necrotici a focolaio. Si ritentò l'esperienza, usando il coniglio, ma pure questo animale con iniezioni intrapolmonari dirette veniva a morire in poche ore per pleurite e setticoemia. Invece con iniezioni intratracheali mostrò una resistenza assai più notevole che per le altre vie: anche iniettando per la trachea due, tre c. c. di coltura in brodo, l'animale spesso sopravviveva, mentre i controlli inoculati per via addominale costantemente soccombevano. Questo fatto confermava la forte resistenza del polmone alle infezioni aerogene, come era già stato da altri AA. dimostrato, e recentemente da Silvast (6) e da Becco (7) per lo staf. e lo strep. piogene. Ad ogni modo, in un coniglio che aveva ricevuto due cc. di coltura attiva del diplococco e che era stato sacrificato dopo 14 giorni, si trovò nel polmone destro un'area della grandezza d'un pisello, in cui il parenchima appariva più consistente, pallido, asciutto e privo d'aria: istologicamente, non si poteva più riconoscere la trama degli alveoli e si trovava in sua vece un tessuto omogeneo, privo di nuclei e di colorabilità ed in alcuni punti ridotto ad un detrito granulare, che veniva penetrandosi alla periferia da un connettivo di nuova formazione: in sostanza si aveva l'impressione di un tessuto necrotico in via d'organizzazione.

Sono ora in corso altre esperienze a conferma di questo risultato e a complemento del modo di comportarsi del polmone di fronte a questo microrganismo.

In ultimo venne studiata l'azione delle tossine e dei corpi bacterici, per vedere se il potere necrosante fosse legato a veleni esogeni o piuttosto a veleni endogeni del diplococco. Furono infettati col diplococco alcuni matracci di brodo e dopo un periodo da 10 a 20 giorni in termostato a 37°, il liquido passato attraverso una candela Chamberland: il filtrato, sicuramente sterile, venne inoculato nella quantità da 4 a 10 c. c. nel cavo peritoneale di cavie e di conigli, ma nessuno mostrò di risentirsene gravemente: vennero allora praticate alcune iniezioni intraepatiche di circa 1 c. c. in due o tre punti del fegato pure di cavie e di conigli, ma nemmeno per questa via si ottennero risultati positivi: i filtrati si mostravano pressochè inattivi. Vennero rinnovate in grande quantità delle colture in brodo del diplococco e dopo due, tre giorni di soggiorno in termostato, filtrate attraverso Chamberland, lavate con cloruro sodico e raccolte le patine sia in soluzione glicerica acquosa sia in cloruro sodico, seguendo la tecnica già tenuta da Foà per il pneumococco: per ogni 100 c. c. di cultura si estraevano circa 10 c. c. di sospensione di diplococchi: il liquido veniva portato per 12-18 ore in stufa a 60°, dopo di che esso si mostrava assolutamente sterile, come veniva accertato mediante colture. Con gli estratti bacterici così ottenuti si inocularono direttamente nel parenchima epatico cavie e conigli, portando con un sottilissimo ago di Pravaz in due o tre punti del fegato circa 0,3-0,5 c. c. di liquido. Gli animali dopo l'atto operativo mostravano un leggero malessere ma in capo a qualche giorno riprendevano le condizioni normali. Negli animali sacrificati dopo 48-50 ore si trovavano in corrispondenza dei punti di iniezione delle aree scolorite, biancastre, che risaltavano nettamente sul parenchima circostante: apparivano di varia grandezza da un granulo di miglio fino quasi ad una piccola nocciola, avevano margini abbastanza netti e un aspetto omogeneo, che non lasciava più riconoscere il disegno degli acini epatici; intorno a questa area principale esistevano poi disseminatamente altre piccole aree cogli stessi caratteri della precedente: in un caso raccolto dopo sette giorni dall'iniezione esse si trovavano sparse in gran numero in quasi tutto l'ambito del

fegato sotto forma di punti biancastri, che non si poteano a tutta prima facilmente distinguere da una coccidiosi del fegato: se non che lo stato d' integrità dell' organo durante l'atto operativo e l'esame istologico tolsero ogni dubbio. All'indagine microscopica di dette aree si trovò già al secondo giorno che la serie delle trabecole epatiche presentava il protoplasma scolorito ed omogeneo ed il nucleo ridotto ad un'ombra appena rilevabile o del tutto irriconoscibile: in qualche punto poi non si scorgeva nè la regolare disposizione delle trabecole nè si riusciva ad individualizzare i singoli elementi, ma si trovava solo una massa omogenea seminata di detriti di cromatina. Alla periferia di questa area esisteva una breve zona, in cui gli elementi parevano meno danneggiati e con i nuclei abbastanza tingibili, finchè si passava rapidamente nel tessuto normale. In questa zona di confine si riscontrava la presenza di alcuni leucociti polimorfi che andavano infiltrandosi verso la parte più centrale, ove ben presto cadevano in necrosi. Nei giorni seguenti si assisteva all'ulteriore involuzione della parte necrotica e ad un vivace movimento progressivo da parte del tessuto circostante. La parte necrotica si addensava sempre più in un blocco indistinto senza più traccia di struttura, in cui poi precipitavano talora dei sali di calce, mentre alla periferia le cellule connettive andavano ingrossando e proliferando e venivano a formare una specie di barriera intorno ad essa: si osservava infatti che i fibroblasti acquistavano una grande ricchezza di protoplasma a reazione fortemente basofila, mentre il nucleo si ingrandiva e spesso si divideva per cariocinesi: ne risultava così una serie di giovani cellule connettive circondanti l'area necrotica, in mezzo alle quali, per una successiva moltiplicazione dei loro nuclei, si trovavano in buon numero delle cellule gigantesche; in questa zona si rinvenivano poi dei piccoli focolai di infiltrazione linfocitaria e dopo 6 o 7 giorni si osservavano numerosi accumuli di tipiche plasmacellule. Si aveva così il quadro di una epatite necrotica, che ricordava assai da vicino quella ottenuta sperimentalmente da Foà (9) con l'iniezione di estratti di capsule soprarenali. Un risultato analogo nella sua essenza fu ottenuto con l'iniezione di

estratti batterici fra i piani muscolari dell'addome: anche qui si riscontrò una necrosi completa dei fasci muscolari ed un attivissimo richiamo di leucociti polimorfi, i quali dalla periferia dell'area necrotica si addentravano fra le fibre mortificate e cadevano essi pure in preda a fenomeni regressivi.

Riassumiamo ora brevemente i fatti esposti: un individuo colpito da un'infiammazione necrotico-suppurativa della regione del collo senza diffusione al cavo faringo-laringeo, presentò un trasporto embolico-settico al polmone e morì con focolai necrotico-gangrenosi di quest'organo, tumore di milza e degenerazione dei reni e del fegato. Dagli esami diretti, dalle prove culturali e dalle inoculazioni in animali si ricavò un microrganismo aerobio, privo di capsula, in forma prevalente di diplococco, non resistente al Gram nè al Claudius, sviluppantesi rigogliosamente su tutti i terreni nutrizi e che non fondeva la gelatina; esso si presentava in coltura pura nella milza, associato al proteus nel flemmone del collo e a questo e al coli nei focolai polmonari.

Interessava quindi vedere quali fossero le sue proprietà biologiche, onde stabilire la sua importanza nella produzione del processo morboso ed i rapporti eventuali con gli altri batteri. Ora i fatti più rilevanti messi in luce dall'esperimento riguardavano da un lato la sua azione generale setticoemica, dall'altro l'azione locale sui varî tessuti: la prima si determinava costantemente qualunque fosse la porta d'entrata, conducendo ad una rapida invasione del microrganismo nel sangue: questo fatto valeva a chiarire la presenza di esso nella milza e nel polmone del cadavere umano e a dimostrare come la via da esso battuta fosse stata quella sanguigna; nel nostro caso non è possibile affermare con sicurezza se esistesse in vita una vera setticoemia, non essendo state praticate colture dal sangue e dai varî organi: tuttavia sulla guida dell'esperimento essa è da ritenersi come molto verosimile. Quanto all'azione locale, studiata tanto sul tessuto connettivo e muscolare, quanto sui var iparenchimi, essa si dimostrò squisitamente necrotica, così da portare alla morte diretta e rapidissima dei vari elementi, con i quali il microrganismo

veniva a contatto: di qui la formazione di aree estese di mortificazione, che riproducevano quelle riscontrate al tavolo anatomico e valevano a dimostrare come il microrganismo isolato potesse da solo, senza l'associazione con altri batteri, causare la necrosi diretta dei varî parenchimi: la presenza quindi del bac. coli e del proteus non era necessaria alla produzione del processo. La biologia di questo germe veniva poi meglio definita con la ricerca dei suoi prodotti tossici, dimostrando come il potere necrosante fosse legato a sostanze proprie della cellula batterica e non già a veleni esogeni liberi da esso segregati.

Gli accennati caratteri del germe descritto lo differenziavano dagli ordinari agenti dei processi necrotici dell'organismo e sovratutto dal gruppo già ricordato degli anaerobii e dallo staf. p. che così spesso spiega potere necrosante e che già fu dimostrato da Bonome l'agente più comune della gangrena polmonare. Tuttavia se noi ne consideriamo nel loro insieme i vari caratteri, troviamo numerosi punti di contatto con una nota forma patogena, il pneumobacillo di Friedländer: ed anzitutto del lato morfologico è da ricordare come questo microrganismo possa assumere in alcuni campioni una forma diplococcica, tanto che Friedländer lo descrisse dapprima come un diplococco. Dal lato culturale noi abbiamo un tipo di sviluppo e di colonia, che lo avvicina moltissimo a quello del Friedländer e come questo germe non fonde la gelatina e non tiene nè il Gram nè il Claudius; è patogeno per la cavia e il topolino, in cui determina ugualmente una setticoemía, e se spiega azione anche per il coniglio, è noto che alcuni ceppi di Friedländer sono pure patogeni per questo animale. Le note differenziali più salienti sono date invece dall'esser costantemente privo di capsula, dalla mancata produzione di acidi e di gas e, biologicamente, dallo spiccato potere necrotico. Non crediamo però che questi valgano a separarlo decisamente in una specie distinta, tanto più che un certo potere necrotico fu in parte riconosciuto anche al Friedländer da Nicolaier (9) e Fricke (10) e ci pare più razionale e più conforme alle moderne vedute batteriologiche avvicinarlo ad un gruppo principale e considerarlo

come una varietà della famiglia del Friedländer. Lo studio delle proprietà emolitiche ed agglutinanti varrà a meglio chiarire questo rapporto. Frattanto ci sembra che il caso riferito valga ad allargare le nostre conoscenze sulla etiologia delle necrosi batteriche.

Torino, Giugno 1906.

BIBLIOGRAFIA

1. Sandler, *Ctrbl. f. allg. Path. u. path. Anatomie*, 1902.
2. Rist, *Ctrbl. f. Bakter.*, Bd. 30, 1901.
3. Kamen, *Ctrbl. f. Bakter.*, Bd. 35, 1904.
4. Ghon e Sachs, *Ctrbl. f. Bakter.*, Bd. 35, 1904.
5. Hibler, Verhandl. der d. path. Gesellschaft in Meran 1905.
6. Silvast, *Arbeiten a. d. pathol. Inst. zu Helsingfors*, 1902.
7. Becco, *Archives de médecine experim.*, 1902.
8. P. Foà, Sulla produzione cellulare nella infiammazione. R. Accademia delle Scienze in Torino. 1905.
9. Nicolaier, *Ctrlbl. f. Bakter.*, Bd. 16, 1894.
10. Fricke, *Zeitschrift. f. Hygiene*, Bd. 23, 1896.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXX N. 21.

Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Siena
diretto dal Prof. O. Barbacci

Dott. **Giulio TAROZZI**, *aiuto e libero-docente*

DI UN ENORME TUMORE DEL MEDIASTINO ANTERIORE dovuto unicamente ad abnorme persistenza e forte iperplasia del timo

Contributo allo studio dei tumori del mediastino anteriore di origine timica

Tav. XIII

I tumori del mediastino anteriore, benchè non frequenti, furono oggetto di molto studio, e numerosi lavori e contributi casistici sull'argomento si trovano sia nella letteratura antica che moderna.

Fra questi tumori si considerano in generale come primitivi del mediastino quelli che si originano dalle ghiandole linfatiche mediastiniche o bronchiali o dal timo, mentre non si riconoscono come primitivi di questa regione quelli che possono originarsi dai grossi bronchi, dai polmoni, dalla pleura. Schwalbe (1) fra gli elementi di origine di questi tumori aggiunge il tessuto connettivo perivascolare ed il tessuto grasso mediastinico.

Una delle quistioni più estesamente discussa circa alle origini di questi tumori primitivi del mediastino anteriore si riferisce alla parte che a questo riguardo possa assegnarsi al timo od ai suoi resti.

(1) Schwalbe, Mediastinalgeschwülste. Eulenburg's Real Encyklopädie 1897.

Benchè, come vedremo più avanti, l'alterazione da me osservata nel timo, non ostante il grande volume assunto per essa dall'organo, sia, per l'insieme di tutti i suoi caratteri macroscopici e microscopici, piuttostochè come un tumore vero e proprio, da considerarsi invece come una iperplasia del timo, io non credo di dovermi a lungo trattenere su quelle forme di ipertrofia del timo, che, dopo i lavori di Hamilton (1) e di Kopp (2), furono oggetto di tanta discussione specialmente riguardo ai loro rapporti col cosidetto *asma timico* dei bambini, interessandomi invece di richiamare più specialmente l'attenzione sui tumori veri del timo per alcune quistioni che ad essi si connettono e che potranno venire in campo nello studio di questo singolarissimo caso.

Fra i tumori del mediastino anteriore di cui fu dai loro autori ammessa la origine timica, troviamo il linfoma, il linfosarcoma, il sarcoma ed il carcinoma. Come in generale per le neoplasie del mediastino anteriore, il linfoma ed il linfosarcoma sono di gran lunga predominanti. Le osservazioni di carcinoma invece sono molto più rare, e specialmente nella nuova letteratura sono quasi eccezionali, e ciò perchè, come giustamente fa notare Schwalbe (3), nella letteratura anteriore spesso sul semplice carattere della malignità, si identificavano sarcomi e carcinomi.

La importanza del timo o dei suoi resti nella origine di questi tumori ebbe facili sostenitori, ciò che suscitò dal canto suo una reazione che fece capo successivamente al lavoro di Friedleben (5) e più tardi di Rendù (4) in Francia, e non si può dire che in questa reazione non si sia forse anche

(1) Hamilton, Hints for the treatment of the principal diseases of infants and Children, 1813.

(2) Kopp, Asthma thymicum in Denkwürdigkeiten in der ärztlichen Praxis, 1830.

(3) Schwalbe, l. c.

(4) Friedleben, Die Physiologie der Thymusdrüse etc. Frankfurt a. M. 1858.

(5) H. Rendù, Archives gén. de médecine, 1875.

esagerato. Nel 1890 Letulle (1) riaffermò l'importanza del timo nella origine dei tumori del mediastino anteriore, e descrisse otto casi come tumori primitivi di quest'organo, di cui 5 sarcomi o linfosarcomi, 2 carcinomi ed un epitelioma. Questo A., per poter assegnare la origine timica a questi tumori, dà come caratteri fondamentali: la loro localizzazione primitiva ed esatta nella parte superiore e precisamente giustasternale del mediastino anteriore; la progressione discendente dei getti neoplastici che nascono da questo focolaio speciale; il ricacciare eccentricamente nel loro sviluppo i polmoni ed il cuore, spesso complicato con infiltrazione neoplastica in questi organi; la invasione per contiguità di una o di entrambe le pleure mediastiniche, invasione che comincerebbe sempre dalla parte superiore adiacente al timo. A questi argomenti di carattere macroscopico, ne aggiunge altri in appoggio alla origine timica di questi tumori, fondati su criteri istologici ed embrionali, poichè l'unico organo che potesse spiegare la insorgenza di cancri epiteliali nel mediastino anteriore, sarebbe appunto il timo, di cui, come è noto, si ammette generalmente la sua primitiva origine epiteliale; e l'A. suffraga il suo concetto colla considerazione che il timo, ghiandola transitoria, rientri per rispetto alla manifestazione del cancro nella stessa regola generale delle altre ghiandole dell'organismo, per cui esse sono più specialmente minacciate al momento della loro involuzione anatomo-fisiologica.

Più tardi l'Hoffmann (2), che nella sua monografia sulle malattie del mediastino raccolse tutte le osservazioni a lui note di tumori primitivi del timo fino al 1896, giudica malsicure le basi su cui le asserzioni di Letulle si fondano, e, pur non escludendo la possibilità di una origine timica per alcuni tumori del mediastino, osserva che molti almeno di quelli descritti come tali, potrebbero altrettanto bene farsi derivare dalle ghiandole linfatiche del mediastino.

---

(1) Letulle, Archives gén. de médecine, 1890.

(2) Hoffmann, Erkrankungen des Mediastinums, in Nothnagel, Specielle Pathologie u. Therapie. Leipzig 1896.

In un più recente lavoro Lohritz (1) raccolse e sottopose a minuta critica tutti i casi pubblicati dopo la monografia di Hoffmann, dal 1896 al 1901. La sua casistica comprende 40 osservazioni di tumori primitivi del mediastino anteriore, di cui 13 furono dai rispettivi autori addebitati al timo come punto di partenza. A questi 13 casi, che appartengono a Goppert (2), Hausch (3), Heidenhain (4), Jacobson (5), Paviot e Gerest (6), Rollestone (7), Wintermann (8), Erttmann (9), Grandhomme (10) (che ne descrisse 4 casi), e Kleinschmidt (11), se ne potrebbero aggiungere altri riportati posteriormente di Köner (12), di Signer (13) e di qualche altro. La quistione però tante volte portata in campo della importanza del timo sulla genesi del tumori primitivi

---

(1) Lohritz, Ergebnisse der Allg. Pathol. u. path. Anat. Jahrg. VII, 1900-901.

(2) Goppert, *Virchow's Archiv*, Bd. 144.

(3) Hausch, Zur Kasuistik der Mediastinaltumoren. Inaug. Diss. Giessen 1896.

(4) Heidenhain, *Berliner klin. Wochenschr.* 1896.

(5) Jacobson, Zur Diagnose der Mediastinaltumoren. Inaug. Diss. Berlin 1896.

(6) Paviot e Gerest, *Archives de Médec. expérim.* 1896.

(7) Rollestone, *Journal of pathol. and bacter.* 1896.

(8) Wintermann, Beitrag zur Diagnostik der bösartigen Thymusgeschwülste. Inaug. Diss. Greifswald 1896.

(9) Erttmann, Inaug. Diss. Greifswald 1898.

(10) Grandhomme, Ueber Tumoren im vorderen Mediastinum u. ihre Beziehungen zur Thymus. Inaug. Diss. Heidelberg 1900.

(11) Kleinschmidt, Inaug. Diss. München 1901.

(12) Köner. Soc. Med. di Berlino, 24 febbr. 1904.

(13) Signer M., *Riforma medica* 1904.

Di qualche altra osservazione non ho potuto avere che la indicazione bibliografica: Stockart, « Ein Fall von Lymphosarcom der Thymus bei einem 36 jähr. Manne ». Diss. Heidelberg 1905; Pollosow e Piery, « Un cas d'epitelioma primitif du thyme ecc. » *Province medical*, 5 gennaio 1901; e così di tre altre tesi sui tumori del timo: Seidel A., « Ueber die Geschwülste der Thymus » Diss. Leipzig 1902; Eisenstädt I., « Ueber Krebs der Thymus » Diss. Greifswald 1902: Lange G. « Beitrag zur Kenntniss des Thymustumoren. Diss. ». Leipzig. 1904.

del mediastino anteriore ha per queste nuove osservazioni fatti pochi progressi, ed anche il Lohritz per questo lato si uniforma a quanto asseriva l'Hoffmann sulla base delle vecchie statistiche, che cioè « verisimilmente fra i tumori del « mediastino anteriore una certa parte può provenire dal timo, « ciò che del resto non è facile riconoscere per i casi descritti ». Già il Virchow (2) ammetteva che un timo persistente potesse passare in una iperplasia ed a poco a poco prendere carattere linfosarcomatoso; e questi tumori si distinguerebbero per la loro costituzione midollare e per la loro più uniforme struttura. E questo sarebbe forse il caso per le 4 osservazioni di Grandhomme, per le quali la origine del timo poggia, oltrechè sulla forma e sede, anche sulla presenza dei corpuscoli caratteristici di Hassal, trovata in uno di esse, e nelle altre tre di accumuli più o meno frequenti di grosse cellule epitelioidi a nucleo chiaro, che l'A. ritiene identici a quegli accumuli epitelioidi che Sultan (3) descrisse nella involuzione del timo quali provenienti da proliferazione degli endoteli dei piccoli vasi e dei tessuti avventiziali. Il resto del tessuto sarebbe del tipo dei linfosarcomi a piccole cellule, e Grandhomme, in considerazione anche della benignità di questi tumori, propone di chiamarli piuttosto *timomi* o *timosarcomi*.

Sostanzialmente però in tutti gli altri casi di cui la origine fu addebitata al timo, questa si fonda sul semplice criterio della ubicazione del tumore in quella parte del mediastino anteriore che nella vita fetale è occupata dal timo, nella sua tendenza ad estendersi sul pericardio, e nell'essere costituito da una massa unica.

In alcuni altri casi il tumore del timo accompagnava il quadro di una linfosarcomatosi generale, come era per il caso di Goppert, di Fischer (1) e forse per quello più recente di Köner. Queste osservazioni, al pari del tumore del timo trovato qualche volta nella leucemia, ci possono qui poco

(1) Virchow, Krankhafte Geschwülste, Bd. II.

(2) Sultan. *Virchow's Archiv*, Bd. 144, 1896.

(3) Fischer, Beiträge zur Pathologie der Thymus. Inaug. Diss. Berlin 1896.

interessare, ed hanno il loro maggior valore per ciò che riguarda la fisiopatologia del timo, in quanto dimostrino che quest'organo in questi casi può reagire allo stesso modo del resto dell'apparato linfatico dell'organismo.

Le nozioni poi forniteci dalla embriologia sulla origine primitiva epiteliale del timo avevano forse per non piccola parte contribuito ad orientare la interpretazione genetica di qualche osservazione isolata di cancro del mediastino anteriore verso quest'organo; e Letulle (1), nel 1890, ammette decisamente che « astrazione fatta dei tumori ghiandolari, i cancri primitivi del mediastino anteriore si sviluppano a spese del timo o dei suoi resti atrofici, « l'origine embriogenetica del timo spiegando perfettamente le diverse varietà di cancri primitivi alle sue spese »; e fra gli 8 casi che riporta di tumori del timo, tre sono appunto di cancro.

L'Ambrosini (2) nel 1894, in una sua tesi fatta sotto Lanceraux, ammette definitivamente l'esistenza dell'epitelioma del timo, portando nuove osservazioni. Nello stesso anno Vermorel e Tireloix (3) presentavano alla Società anatomica di Parigi, un epitelioma pavimentoso lobulato a globi epidermici (!) di origine timica.

Nella letteratura più recente ho già detto come i casi di carcinoma primitivo del mediastino anteriore attribuiti ad origine timica si vadano facendo sempre più rari, e vedemmo pure come fra i casi a me noti, dopo il lavoro di Hoffmann, se ne trovino due soli di epitelioma, uno riferito da Paviot e Gerest e sul quale dovremo tra poco ritornare, ed un altro riferito da Polloson e Piery, insieme ad altri casi clinici di tutt'altra natura.

Accennerò appena alle osservazioni di Rollestone e di Kleinschmidt, nelle quali si trattava di tumori misti di natura complessa, ai quali gli AA. attribuirono un'origine timica soltanto per la loro situazione al davanti degli organi

---

(1) Letulle, l. c.

(2) Ambrosini, De l'épitheliome du thymus. Thèse de Paris 1894.

(3) Vermorel e Tireloix, *Soc. Anatom. de Paris*, Octobre 1894.

del torace; e per spiegare la loro costituzione speciale viene tirata in campo la ipotesi di qualche bronchio accessorio o germe cartilagineo rimasto incluso nel timo, nello stesso modo che vengono spiegati altri tumori teratologici della parotide, testicoli, reni ecc.

Se quindi si prescinde dal carcinoma, che, come si è visto, tende a farsi eccezionale, le altre forme di tumori primitivamente sviluppatisi nel mediastino anteriore ed attribuiti al timo, si riducono al linfoma, linfosarcoma ed al sarcoma. E quanto ai criterii diagnostici, al di fuori di qualche dato grossolano e di apprezzamento molto vago, non si ha alcun altro carattere nè macroscopico nè microscopico sicuro, su cui si possa fare affidamento per stabilire la origine timica del tumore. Forse anche per questo si fu molte volte indotti a voler trovare un fondamento sicuro di diagnosi nella presenza di formazioni concentriche che si potessero avvicinare ai corpi concentrici caratteristici del timo.

Siccome nel caso di nostra osservazione all'esame istologico risultò appunto la presenza, in qualunque punto il tumore si fosse esaminato, di corpi concentrici tipici, quali noi possiamo osservare ad es. nel timo normale di un feto alla nascita, devo brevemente analizzare quanto a proposito di formazioni concentriche trovate nei tumori del mediastino anteriore ritenuti di origine timica, ci offre la letteratura.

E subito si può notare, che per quanto con relativa facilità si trovi riportato fra gli altri caratteri dati come indizio della origine timica del tumore, la presenza dei corpi concentrici, le osservazioni in cui detti corpi si siano potuti rilevare, sono nullameno rarissime, e, quello che è strano, tanto più indeterminate per i loro caratteri, per quanto maggiore fu l'insistenza colla quale se ne volle affermare l'importanza diagnostica.

Naturalmente non sono qui da prendersi in considerazione quelle formazioni concentriche di ben altra natura, le quali sono legate a speciali manifestazioni degenerative che si possono stabilire nel tessuto di tumori ed in diverse svariate condizioni patologiche, specialmente nei polmoni, che, per riguardo alla loro origine e modo di formazione, furono oggetto

di molto studio e che vanno sotto il nome generalmente di *corpora amilacea*. Hildebrand (1) descrisse di simili formazioni in un tumore retrosternale in una donna di 36 anni, e Lohritz (2) in un linfosarcoma mediastinico che traeva la sua origine dalle ghiandole linfatiche della regione. Nel lavoro di quest'ultimo A. si può trovare un riassunto succoso sulle questioni relative alla natura ed origine di queste formazioni, le quali non possono in alcun modo venire avvicinate ai corpi caratteristici del timo, e tanto meno interessano nel confronto col caso mio dove la possibilità di una confusione fra i corpi concentrici in esso trovati e le predette manifestazioni degenerative non è da ammettersi.

Hann e Thomas (3) pubblicarono nel 1879 una osservazione di tumore del mediastino anteriore, trovato in una ragazza di 22 anni e sviluppatosi nella regione del timo. Questo tumore, perfettamente circoscritto, che non s'era affatto propagato nemmeno nei gangli vicini, che aveva portata una reazione di vicinanza quasi insignificante, aveva però compresso vasi e polmoni, senza infiltrarli. Misurava 26 cm. nel diametro massimo trasverso e 9 nell'antero-posteriore. Sul taglio si presentava di aspetto biancastro e midollare con macchie giallastre seminate di striscie e di punti di un colore rosso più o meno vivo. Aderiva soltanto alla parte mediana della faccia interna del polmone destro ed a tutta la faccia anteriore del pericardio. Era pure unito, ma con tessuto molto lasso, al tronco brachio-cefalico, all'estremità inferiore della carotide e della sotto-clavicolare destra, alla cava ed all'innominata.

All'esame istologico, che fu fatto da Hedenius, si poteva distinguere in due parti: una anteriore formata da ammassi di cellule linfoidi simili a dei follicoli, posti a poca distanza l'uno dall'altro. Le cellule erano contenute in un reticolo a maglie finissime, riproducendo tutta l'apparenza e la struttura dei follicoli dei gangli linfatici. Frammezzo a questo tessuto linfatico si trovavano degli elementi adiposi formanti

---

(1) Hildebrand, *Virchow's Archiv*, Bd. 140.
(2) Lohritz, l. c.
(3) Hann e Thomas, *Archives génér. de médecine* 1879.

delle piccole isole irregolari. Nella parte posteriore invece, l'elemento predominante era formato da grandi cellule rotonde di tessuto connettivo a diverso grado di evoluzione. Come reperto caratteristico, nella parte anteriore o linfoide del tumore, Hedenius trovò dei piccoli vasi, il cui lume era ostruito da grandi cellule cubiche od arrotondate contenenti nuclei ovalari, e così simili ad epitelio che per un momento li credette canali escretori di una ghiandola. In alcune sezioni le cellule erano semplicemente torbide e voluminose; in altre la proliferazione era più avanzata e le cellule formavano un doppio ordine nell'interno del lume vasale; in altre finalmente il lume di alcuni vasi era interamente otturato. La disposizione di questi corpi era quella dei corpi rotondi del timo e risiedevano all'orifizio dei vasi. Essi da soli, secondo Hedenius, sarebbero bastati per fare la diagnosi istologica; e questo carattere, unito all'isolamento del tumore, alla sua disposizione e sede, permettevano di riportarne l'origine alla ghiandola timica.

Per verità la descrizione di queste formazioni concentriche ritenute da Hedenius per analoghe ai corpi concentrici del timo, risente un po' troppo letteralmente della descrizione data da Afanessiew (1) due anni prima del modo di origine dei corpi concentrici dall'endotelio dei vasi sanguigni: ed è da notarsi che Afanessiew fece specialmente queste osservazioni su animali inferiori, mentre nell'uomo un modo così netto di formazione dei corpi concentrici dall'endotelio dei vasi non è così facilmente dato di poter seguire. Ma, a parte questi particolari riguardo alla loro genesi, è questa la prima osservazione in cui per stabilire la origine timica di un tumore mediastino viene attribuita importanza alla presenza in esso dei corpi concentrici. Noi non dobbiamo però a proposito di questa osservazione passare inosservato che i corpi concentrici vennero trovati soltanto in quella parte del tumore che Hedenius stesso credè di dover considerare come appartenente alla parte non ancora degenerata di un timo persistente dalla quale il tumore si era originato.

(1) Afanessiew, *Archiv f. mikroskop. Anat.* 1877.

Vermorel e Tireloix nel 1894 presentarono alla Società anatomica di Parigi un epitelioma pavimentoso lobulato del mediastino anteriore a globuli epidermici; e sulla base del reperto di tali globuli affermarono la sua origine dal timo.

Una critica di questa osservazione è già stata fatta da Paviot e Gerest, i quali giustamente mettono in rilievo la differenza istologica spiccata che esiste fra ciò che è noto come globo epidermico ed i corpuscoli di Hassal.

L'Ambrosini nella sua tesi apparsa nello stesso anno, ammette, come ho già detto, l'esistenza dell' epitelioma del timo, e riporta 5 osservazioni di tali neoplasie, in una delle quali trova delle formazioni concentriche che ricordano quelle di Vermorel e Tireloix, in un'altra delle vere cellule epiteliali dello strato di Malpighi (!), in un'altra delle grandi cellule polimorfe granulose a grosso nucleo vivamente colorato; in altra infine dei veri corpi concentrici. Non si estende però in maggiori particolari.

Due anni dopo Paviot e Gerest descrissero un caso di tumore del mediastino anteriore come epitelioma del timo, nel quale trovarono dei globuli speciali formati da 3-4 cellule fra loro accollate ma non embricate, le quali formavano come delle piccole sfere, e risiedevano specialmente alla periferia del tumore. Esse poi si vedevano meglio nei preparati a fresco che nelle sezioni. Gli AA. stessi avvertono di non voler fare un riavvicinamento fra questi corpi ed i corpi veri di Hassal, e tanto meno poi colle perle epiteliali dei cancroidi. Da questo solo reperto però essi si credono autorizzati di venire alla conclusione generale (!) che i corpi concentrici costituiscono un elemento primordiale di diagnosi istologica di certi tumori epiteliali del timo. Simili formazioni non trovarono nelle metastasi, e sulla loro probabile o vera origine non si soffermano affatto.

Verrebbero poi le 5 osservazioni già ricordate di Grandhomme, in una delle quali l'A. trovò corpi concentrici e numerose cellule epitelioidi ammucchiate. Il tumore corrispondeva per forma ed ubicazione al timo. Per i caratteri di benignità sui quali l'A. insiste nelle numerose sue osservazioni, si potrebbe forse dubitare che almeno per molte di esse

si potesse trattare piuttostochè di vere neoplasie, di forme di persistenza ed ipertrofia più o meno accentuate del timo. Non avendo però potuto avere il lavoro originale, non posso fare degli apprezzamenti più profondi.

Recentemenle Martino Signer descrisse un caso di tumore del mediastino anteriore, osservato in un ragazzo di 15 anni, che decorse rapidamente nel breve tempo di circa un mese. Tutto il mediastino anteriore era occupato da una massa neoplastica a superficie ineguale ed a piccole bozze e noduli che facilmente si lasciavano staccare dalla massa principale. Istologicamente il tumore mostrava la struttura del linfosarcoma delle ghiandole linfatiche, era cioè costituito di piccole cellule contenute in un fine reticolo fibrillare, ove più, ove meno ricco di connettivo. L'A. notò nello studio istologico di questo tumore delle formazioni costituite di cellule disposte circolarmente, le quali racchiudevano una sostanza granulosa e qualche piccolo nucleo, in modo che *in alcuni punti* raffiguravano i corpuscoli di Hassal. Pur troppo la figura dimostrativa annessa al testo non corrisponde abbastanza all'apprezzamento fatto dall'A, ed è difficile per essa poterci persuadere che là si trattasse di formazioni o simili od anche solo omologhe ai corpuscoli del timo.

Da questa breve rassegna dei casi che ho potuto avere a mia conoscenza, nei quali in un tumore ritenuto di origine timica si siano trovati i corpi di Hassal od anche solo delle formazioni che potessero ad essi in qualche modo venire assimilate, risulterebbe questo reperto come eccezionale, anche in quei casi nei quali per altri dati si è creduto con fondamento di poter stabilire la origine timica del tumore, tantochè come risultato di questa analisi dei casi pubblicati si dovrebbe venire alla conclusione logica che *nei tumori veri del timo i corpuscoli di Hassal generalmente non si riproducono.* Ed anzi la constatazione della mancanza dei corpi concentrici del timo nei tumori di quest'organo non meno della loro costante presenza solo in un periodo ben determinato della sua evoluzione, ci richiama alla mente tutta una serie di quistioni ancora oscure che si ricollegano da una parte alla anatomia e fisiologia del timo e dall'altra alla origine e signi-

ficato dei corpi concentrici; ed a molte di queste quistioni mi darà opportunità di accennare lo studio del caso occorso alla mia osservazione e di cui passo ad occuparmi.

Isola C. di anni 18, m. nella Clinica dermosifilapatica di Siena il 1° novembre 1905, ove era da poco tempo ricoverata per un eczema alla regione del collo e del dorso.

Dalle notizie anamnestiche fornitemi dal Dottore assistente della Clinica che presenziò la necroscopia, nessun fenomeno sembra abbia mai richiamata l'attenzione sopra una possibile affezione endotoracica. La paziente aveva abito gracile ed anemico, ma potè sempre attendere alle proprie occupazioni domestiche. Trovandosi in Clinica, in seguito ad una brusca elevazione febbrile manifestatasi con fenomeni polmonari, l'ammalata morì improvvisamente due giorni dopo il primo accesso febbrile per sincope cardiaca. Il Dottor Pergola, assistente della Clinica, aveva avvertita alla percussione una ottusità nella parte anteriore del torace, ottusità che si estendeva specialmente verso sinistra.

Reperto necroscopico. — Sviluppo e conformazione scheletrica regolare. Discretamente sviluppati i muscoli ed il pannicolo adiposo. Esteriormente non si avverte sul torace alcuna anormalità di conformazione. Sul lato sinistro del collo e sulla spalla corrispondente si osserva una affezione cutanea eczematosa, che, da quanto riferisce il Dottore curante, datava da circa 15 giorni.

L'apparato linfatico accessibile all'esame esteriore non mostra ipertrofie gangliari.

Aperto il torace e sollevato lo sterno, non si vede nè area cardiaca nè polmoni, ma tutta la parte anteriore è occupata da una massa solida, di colorito bianco-roseo, che copre completamente il cuore ed i polmoni; poggia in basso sul diaframma, ed in alto arriva fino alla fossetta del giugulo (fig. 1 e 2). Questa massa è ricoperta da una membrana liscia e levigata. Sulla linea mediana aderisce per uno spazio largo 4-5 cm. alla faccia posteriore dello sterno per mezzo del solito tessuto mediastinico molto lasso.

Le lamine pleurali mediastiniche, enormemente distese dallo sviluppo del tumore, lo rivestono completamente da ambo i lati, formandone la capsula esterna. Nello spessore di questa capsula si vedono decorrere numerosi vasi sanguigni, specialmente venosi. Lateralmente, come si è detto, il tumore occupa da ambo i lati interamente la cavità toracica. A sinistra si estende anche molto posteriormente. Il tumore è mobile, ed affondando le mani nella cavità toracica sinistra fra di esso e la parete costale, e spostandolo verso destra, si vede, profondamente situato nella parte dorsale della cavità toracica, il polmone sinistro, piccolo di vo-

lume e perfettamente libero da aderenze sia colla parete toracica che colla massa del tumore. L'apice polmonare non arriva come normalmente in alto fino ad occupare l'estremo superiore del cavo toracico, in cui invece si adatta la massa del tumore, ma si arresta alquanto più in basso nello spazio lasciato libero fra il tumore stesso e la parete posteriore del torace.

Verso destra il tumore ha uno sviluppo notevolmente minore, e spostando con forza il margine costale, si vede comparire il margine anteriore del polmone. Quest'ultimo anche da questa parte è completamente libero da aderenze. Nelle cavità pleurali non esiste traccia di liquido; le pleure sono liscie e di aspetto normale, eccettochè in una zona circoscritta corrispondente al lobo inferiore del polmone sinistro, sulla quale si vede un leggiero essudato fibrinoso.

Per ulteriore esame vengono asportati in massa gli organi del collo e del torace.

Nulla di anormale si osserva alla faringe ed alla laringe. La tiroide si presenta di volume alquanto più grande del normale. Sul taglio macroscopicamente non si rileva, al di fuori della leggiera ipertrofia, alcuna alterazione apprezzabile.

Circa due dita trasverse sotto alla tiroide, colla quale non ha alcuna connessione, comincia la massa del tumore.

Questa riproduce nel suo complesso grossolanamente la forma del fegato, il cui lobo maggiore corrisponde alla parte del tumore che occupa la cavità pleurica di sinistra. Anche per volume il tumore può paragonarsi a quello del fegato di un adulto. In corrispondenza dell'area cardiaca il tumore si assotiglia alquanto, per fare spazio al cuore, che, come si è detto, ricopre completamente, e che avvolge da tutti i lati, fuorchè posteriormente, in modo che quest'organo giace come in una nicchia che si sia scavata nel tumore stesso.

Il margine inferiore del tumore segue la curva costale del diaframma su cui poggia, di modo che il suo diametro verticale è minore in corrispondenza della fossetta sternale, ed appare esteriormente come costituito di due lobi che si confondono sulla linea mediana in una unica massa.

Alcune cifre renderanno anche meglio l'idea dello sviluppo preso dal tumore. Misura a livello della radice della biforcazione bronchiale 50 cm. di circonferenza; diametro verticale massimo del lobo sinistro, cm. 23; del destro cm. 16; diametro antero-posteriore massimo, per il lobo sinistro cm. 13, per il destro 11, sulla linea sternale 7; diametro massimo trasversale cm. 20.

Di speciale interesse si presentano all'osservazione, per forma e volume, i polmoni. Essi sono esattamente proporzionati al piccolo spazio che a loro viene lasciato libero nella cavità toracica

fra la massa del tumore in avanti, e la parete costale posteriore indietro. Del resto non presentano alcuna traccia di alterazione che possa essere messa in rapporto con una subita compressione. Sono perfettamente, liberi di aderenze e normalmente aereati in tutta la loro estensione eccettochè in una zona limitata del lobo inferiore del polmone sinistro, ove esiste un focolaio di pneumonite allo stadio di epatizzazione rossa. Questa ipoplasia dei polmoni raggiunge un grado maggiore dal lato sinistro, dove una più ampia parte dello spazio toracico è occupata dal maggiore sviluppo che da questo lato ha preso il tumore. Del resto i polmoni sono, come normalmente, costituiti di tre lobi a destra e due a sinistra; il lobo medio del polmone destro è però spiccatamente piccolo. Il difetto di volume dei polmoni si fà soprattutto a spese del diametro antero-posteriore e trasverso. A sinistra è anche diminuito alquanto il diametro verticale, poichè come si è già detto, il polmone non arriva da questo lato fino all'apice della gabbia toracica, che è invece occupata dall'estremo superiore del lobo sinistro del tumore.

Nulla di anormale si trova all'esame degli organi dell'ilo polmonare. Il tumore sviluppandosi nello spazio mediastinico al davanti degli organi dell'ilo, ed espandendosi molto sui lati, lascia un solco profondo fra la sua faccia posteriore ed il polmone, solco che termina appunto all'ilo polmonare, ed in fondo al quale, sotto la pleura, accollato già al tumore, si vede da ambo i lati decorrere il nervo frenico. Le ghiandole linfatiche dell'ilo non presentano nulla di speciale; non si vedono che due o tre piccoli gangli, non più grossi di un piccolo fagiolo, appiattiti e di aspetto antracotico.

Il tumore non ha alcun rapporto diretto cogli organi dell'ilo polmonare che per mezzo di un lasso tessuto connettivo che facilmente si lascia scollare col dito. La trachea, l'aorta e l'esofago decorrono, come normalmente, lungo la colonna vertebrale, senza subire nessuna compressione per parte del tumore. Anche il cuore non ha subito per effetto del tumore spostamenti notevoli. Il suo volume è normale e proporzionato allo sviluppo del corpo; le sue cavità non sono dilatate, nè ipertrofiche le pareti, misurando lo spessore della parete del ventricolo destro 6-7 mm., 17 mm. quella del sinistro. Alla integrità perfetta dello stato del cuore corrisponde la pervietà completamente mantenuta di tutti i grossi vasi che in esso si immettono e che ne escono. Una deviazione un po' rimarchevole si nota soltanto nell'arco dell'aorta, il quale, invece di dirigersi posteriormente e verso sinistra, si volge direttamente indietro, perchè l'aorta, dove forma l'arco viene un po' risospinta verso il piano mediano dal grande sviluppo assunto dal lobo sinistro del tumore.

La vena cava discendente ed il ramo ascendente dell'arco del-

l'aorta sono avviluppate dalla massa del tumore, ma non ne vengono affatto compresse, e le loro pareti aderiscono al tessuto del tumore con l'interposizione di un lasso tessuto connettivo facilmente scollabile.

Nulla di particolarmente notevole si trovò all'esame dei rimanenti visceri.

La presenza di questo grande tumore nel torace non sembra esercitasse notevole pressione sul diaframma, tantochè il fegato era nella sua posizione normale, e poteva arrivare colla sommità della sua faccia convessa fino alla 5ª costa. Nessun fatto di stasi cronica. Per il resto non si notano che le alterazioni solite a trovarsi nel corso di una polmonite. Nulla di anormale all'apparato uro-genitale ed all'intestino; gangli mesenterici non ingrossati.

L'esame del sangue in vita non fu eseguito; ma, per la mancanza completa di infiltrazioni linfoidi nei diversi organi, e per quanto poteva desumersi dal sangue contenuto nelle sezioni dei vasi non sembra che, qualora fosse esistito un aumento dei leucociti circolanti, questo potesse oltrepassare i limiti di una modica leucocitosi.

Esaminando ora il tumore nei suoi particolari, si constata che la capsula che lo riveste, formata dalle pleure mediastiniche, ha uno spessore di circa 1 mm. Scollando questa capsula dalla superficie del tumore, ciò che si può fare facilmente, si vede che dalla sua faccia interna partono dei setti che dividono la massa del tumore in grossi lobi, che sono fra loro accollati, ma che si possono facilmente separare l'uno dall'altro fin verso le parti più profonde, dove sembra si uniscano in una massa sola. La superficie esterna di ognuno di questi grossi lobi appare come divisa in tanti lobi secondari da dei solchi superficiali, che però si possono approfondire più o meno, scollando il tessuto connettivo a loro livello interposto fra la sostanza propria del tumore. Anche sul taglio si ha la stessa configurazione lobulare, ed i lobuli, irregolarissimi nelle loro forme e dimensioni, sono separati da un sottile strato di tessuto lasso che facilmente si lascia scollare. Seguendo i confini di uno di questi lobuli fra la massa del tumore si vede che esso finisce per unirsi e confondersi con altri lobi vicini, e che tutti uniti costituiscono uno dei grandi lobi in cui il tumore è diviso. Alcuni però dei lobuli secondari, che specialmente si trovano nelle zone più periferiche, sono completamente isolabili da tutti i lati, e per la compressione subita dai lobi vicini e per adattamento, hanno per lo più forme poliedriche svariatissime, e ricevono i vasi dalla capsula, o da uno degli angoli e spigoli che ne rappresenta come un ilo.

I grandi lobi poi di cui il tumore è formato, si accollano l'uno sull'altro e si avviluppano per costituire una unica massa; ma,

scollando il tessuto connettivo fra di essi interposto, si riesce a separare tutto il tumore in due parti ben distinte, una destra ed una sinistra che corrispondono esattamente ai due lobi destro e sinistro di un timo normale. Lo sviluppo prevalente però è preso dal lobo di sinistra che da solo costituisce circa i due terzi di tutta la massa del tumore.

Il tessuto proprio del tumore, quando in un punto si sia scollata la capsula che lo riveste, appare di aspetto midollare. La superficie esterna è quasi uniformemente di colore bianco-giallognolo, untuosa al tatto, e presenta solo quà e là qualche striatura o piccole macchie di varia grandezza di colorito roseo. La superficie di un taglio fatto attraverso alla massa del tumore, è invece elegantemente variegata per l'alternarsi di zone o striscie rosee ed altre biancastre separate fra loro da una linea di confine sempre molto irregolare e sinuosa. La parte rosea corrisponde preferibilmente alle zone centrali dei lobuli, quella più chiara alle periferiche.

Nelle parti più profonde del tumore l'aspetto della superficie di taglio si fa più omogeneamente rosea, perchè diminuiscono notevolmente le zone biancastre. Dei setti connettivi, sempre sottili relativamente alla grandezza delle zone di tessuto che circoscrivono, dividono la superficie come in grandi alveoli, che corrispondono ad altrettante lobulazioni, e nei quali è contenuto il tessuto midollare proprio del tumore. In questi setti decorrono numerosi vasi. Comprimendo leggermente ai lati la superficie del taglio fresco, si formano sopra di esse delle piccole goccie di un liquido di aspetto lattiginoso, che, esaminato al microscopio, si vede formato da una densa sospensione di linfociti.

Dai caratteri macroscopici che abbiamo fin quì rilevato è già facile inferirne che noi siamo in presenza di un tumore sviluppatosi nel mediastino anteriore, e primitivamente in questo; tumore che non ha invaso altri organi vicini, coi quali non ha nemmeno contratto aderenze, e che non ha dato metastasi. Per la ubicazione, e sopratutto per la singolare sua conformazione, possiamo facilmente dedurne che esso deve avere rapporti di origine col timo, di cui anzi si può dire che ne riproduca la forma e le disposizioni macroscopiche caratteristiche, portate però a delle proporzioni gigantesche.

Vediamo ora cosa ci dimostra l'esame istologico. In qualunque punto il tumore venga esaminato, esso si presenta costituito di

tessuto linfatico alternato con zone di tessuto cellulare a larghe maglie.

Per giungere però ad una interpretazione il più possibilmente esatta del caso io devo addentrarmi un po' più dettagliatamente nella sua struttura.

Dei piccoli pezzi del tessuto, fissati in Flemming, si colorano intensamente in nero in quelle parti che corrispondono a quelle che sul fresco apparivano di colore bianco-giallastro; col Sudan III si colorano in rosso. Nelle sezioni microscopiche si osserva che a queste striature biancastre corrisponde un tessuto che ha i caratteri del comune tessuto cellulare, nelle cui maglie è contenuta della sostanza adiposa sotto forma di grandi sfere fortemente colorite in nero dall'acido osmico ed in rosso col Sudan III. A quelle parti invece che sulla superficie del taglio fresco appariscono rosee corrisponde un tessuto fondamentalmente reticolare a tipo linfatico ed a piccole maglie nelle quali sono contenuti degli elementi cellulari in tutto simili ai linfociti dei gangli linfatici. Però al microscopio si vedono quà e là anche dentro lo spessore di questa parte linfatica del tessuto, dei piccoli gruppi isolati di due o più maglie di tessuto adiposo, contenenti pure grosse goccie di grasso. Sotto alla capsula le maglie del reticolo del tessuto cellulare si continuano col tessuto fibroso capsulare, e verso il tessuto adenoide si continuano e passano insensibilmente nel tessuto connettivo di sostegno di quest'ultimo. La linea di separazione fra questi due diversi tessuti è molto irregolare e sinuosa, e nei punti di passaggio si vedono maglie ancora in gran parte occupate da elementi cellulari linfoidi, ed in parte già occupate da una grossa goccia di grasso; in altre si vede lungo le trabecole connettive, delle serie di cellule allineate che per lo più hanno però più i caratteri di cellule endoteliali che di linfociti, essendo provviste di un nucleo generalmente ovalare, più grande e più pallidamente colorito; e queste cellule appartengono presumibilmente ad endoteli di capillari obliterati, perchè spesso lungo le stesse trabecole, e fra i detti nuclei si vedono ancora delle file di corpuscoli rossi allineati. Allontanandoci invece dalla zona di confine gli elementi cellulari del tessuto reticolato si fanno molto più radi e si riducono a delle cellule connettive a nucleo fortemente appiattito che si trovano per lo più nel punto di incrocio delle fibre del reticolo.

Passando a quelle parti del tumore che sono formate di tessuto adenoide, e non occupandomi per ora delle caratteristiche formazioni che in esso si trovano e che sono in tutto simili ai corpuscoli di Hassal del timo, non avrei altro a dire se non che la costituzione istologica di questo tessuto è nel suo complesso la stessa, che noi troviamo nel timo normale esaminato in un feto verso il 7°-8° mese della vita intrauterina. Essenzialmente cioè ci si pre-

senta come un tessuto reticolare adenoide nelle cui maglie sono contenute delle cellule della grandezza ad un dipresso di un globulo rosso, con nucleo omogeneo e fortemente colorito, ora apparentemente sprovvisto, ora circondato da un sottile alone protoplasmatico. Si osserva inoltre che il tessuto linfatico si addensa in piccole zone rotondeggianti, dando luogo a delle formazioni che hanno tutta l'apparenza di follicoli linfatici. In questa disposizione del tessuto linfatico la costituzione del lobulo si differenzia alquanto da quella del lobulo del timo fetale, in cui la zona reticolare densa di linfociti forma come una corona attorno alla cosidetta zona midollare del lobulo. Questi follicoli stanno più specialmente disposti verso le parti più esterne dei singoli lobuli, ma si formano altresì nell'interno di essi. Nelle zone interposte fra questi addensamenti follicolari il tessuto cambia un po' di aspetto perchè alla forma tipica del tessuto reticolare linfatico si sostituisce, passando per gradi, un tessuto di carattere linfoide, formato piuttosto di cordoni cellulari fra di loro intrecciati, ed i cui elementi costitutivi sono provvisti di una più larga zona protoplasmatica, nella quale non raramente si vedono delle granulazioni fortemente colorite coll'eosina, quali si trovano anche con molta frequenza nel tessuto midollare dei lobuli di un timo normale. Inoltre il nucleo delle cellule in queste zone è più spesso leggermente ovale che nettamente rotondo, come si osserva nei linfociti contenuti nelle maglie dei follicoli. Non è raro vedere, nei preparati coloriti col Van Gieson, fra questi cordoni cellulari della sostanza connettiva intercellulare fortemente colorita in rosso.

Inoltre, fra il tessuto reticolare dei follicoli, ma più specialmente verso la loro periferia, si vedono delle cellule isolate, di aspetto epitelioide, con grande nucleo più chiaro di quello dei linfociti circostanti, di cui spesso si possono seguire le connessioni col reticolo connettivo della trama adenoide. Più verso quelle zone che si potrebbero dire midollari, per uniformarci alla designazione che si usa per il timo normale, oltre a queste grandi cellule, si trovano delle formazioni speciali molto irregolari nel loro aspetto, esteriore, e simili ai veri e proprî corpi di Hassal.

Di essi dirò fra breve, dopo avere accennato alla vascolarizzazione del tumore. I vasi, che sono riccamente rappresentati in tutto il tumore, tengono per lo più un decorso regolare; si vedono cioè i più grossi rami arteriosi e venosi situati nei grandi setti connettivi che separano i singoli lobi, raccogliersi in tronchi più grandi verso le parti profonde. Perifericamente invece si diramano abbandonando i setti per entrare nell'interno dei lobuli dove si distribuiscono in una rete capillare. Nell'interno dei lobuli si tengono per lo più nelle zone midollari poste fra i follicoli, nei quali si espandono invece i capillari. Per molti vasi, specialmente venosi,

è notevole la esilità della parete in paragone del loro lume, tantochè per alcuni sembrerebbe aversi a che fare piuttosto con lacune di cui l'endotelio poggi direttamente sul tessuto connettivo reticolare circostante.

Le arterie invece sono sempre provviste delle loro tre tuniche, ma anche per esse però lo spessore di queste non appare sempre proporzionato all'ampiezza del lume del vaso.

Date queste condizioni, ed il grande sviluppo del sistema venoso in paragone dell'arterioso, se ne può arguire che la circolazione del sangue doveva compiersi nell'interno del tumore molto lentamente.

Nelle zone dei lobuli, costituite di tessuto reticolare adiposo, la vascolarizzazione è meno ricca, specialmente nelle parti più periferiche rispetto al centro del lobulo.

Un po' più diffusamente mi tratterrò sopra quelle speciali formazioni, alle quali ho già accennato e simili ai corpuscoli di Hassal, in considerazione specialmente dell'interesse che, studiate nel caso nostro, possono assumere dal punto di vista della questione ancora aperta sulla origine e sul significato dei corpi di Hassal del timo normale. Queste formazioni si trovano ugualmente distribuite in qualunque punto il tumore si esamini, così superficiale che profondo. Un fatto invece che si nota costantemente è che esse fanno assolutamente difetto in quelle parti del tumore che sono costituite di tessuto reticolare adiposo, essendo esclusivamente limitate al tessuto linfatico, dove preferibilmente si incontrano nelle zone interposte fra gli accumuli follicolari. Non sono così numerose come in un timo normale alla nascita, ma tuttavia qualcuna se ne incontra sempre facendo scorrere due o tre campi microscopici. È facile invece trovarne 2-3 vicine od anche più nello stesso campo. Le loro apparenze esterne sono molto varie, ed anche in questo carattere riproducono perfettamente quanto si osserva nel timo normale, per cui sarebbe superfluo che io mi dilungassi in descrizioni di dettaglio. Ma a me più interessa mettere un po' in rilievo i diversi rapporti che tutte queste formazioni, spesso di apparenza diversa, hanno fra loro e con elementi del tessuto fondamentale connettivo-linfatico del tumore; e ciò non posso fare senza avere dato almeno un rapido sguardo al loro modo di presentarsi.

Molte di esse rappresentano come dei corpi regolarmente rotondi od ovali, di dimensioni varie, fino a raggiungere i 40-50 μ. Sono costituite da un contenuto amorfo, per lo più granulare, in cui si vedono dei detriti nucleari che prendono i colori basici.

Attorno a questa sostanza amorfa, uno strato di cellule con nucleo allungato, vi forma come una sottile capsula, che appare come una dipendenza del tessuto circostante linfatico.

Più spesso il contenuto di questi corpi è formato da varî strati di una sostanza di aspetto ialino, fortemente colorita dall'eosina od in giallo col Van Gieson, nei quali ora non è più affatto discernibile una costituzione cellulare, ora invece si vedono appena i contorni di grandi nuclei ovalari o molto allungati, che però non assumono più i colori basici. Non raramente però qualcuno di questi nuclei prende ancora in modo molto pallido il colore dell'emateina.

Nel mezzo di questi strati concentrici si vede per lo più una sostanza amorfa granulosa che prende fortemente l'eosina, ma, che può contenere ancora detriti di cromatina nucleare. In altri di questi corpi, sia le cellule, come i rispettivi nuclei, delle quali sono costituiti gli strati concentrici, si lasciano ancora perfettamente distinguere, perchè hanno fissato il colore, e queste cellule appaiono allora di forma appiattita, munite di un nucleo grande e pallido, le quali si sovrappongono l'una all'altra per i loro margini, in modo da poter ricordare la disposizione dei fogli di un bulbo di cipolla, a cui queste formazioni furono spesso paragonate, (fig. 3 e 4).

Osservando con forti ingrandimenti verso le parti esterne di questi corpuscoli, dove essi confinano col tessuto linfatico, spesso con molta chiarezza si possono seguire i rapporti diretti che le cellule, che fanno ancora parte integrale del corpuscolo, hanno con delle cellule appartenenti al tessuto adenoide circostante, con le quali presentano altresì molti caratteri morfologici in comune, specialmente per ciò che si riferisce alla forma ed alla apparenza epitelioide del nucleo (fig. 5, 6 e 7), cellule di cui si possono seguire gli intimi rapporti colle altre cellule connettive della trama adenoide.

A lato di queste forme più o meno regolarmente rotondeggianti, e che ci potrebbero in certo modo lasciare nell'illusione che esse siano un qualche cosa di distinto per natura ed origine dal tessuto connettivo-linfatico circostante, scorrendo il preparato microscopico, si può vedere tutta una serie di altre figure istologiche, che per gradi si riconnettono alle prime. Sono ora delle piccole zone formate di un numero più o meno grande di cellule, provviste di un grande nucleo ovalare, sempre più pallidamente colorato di quello dei linfociti (fig. 3, 6 e 7) che molto da vicino ricordano gli accumuli epitelioidi descritti da Sultan nella involuzione del timo, e si vedono i confini di questi piccoli accumuli, sempre molto irregolari, continuarsi e perdersi, quasi trasformandosi negli elementi del tessuto circostante. Di queste cellule a carattere epitelioide se ne vedono poi isolate e sparse per tutto il tessuto interfollicolare.

È poi facile in questi preparati incontrarsi in figure che ci

mettono in evidenza il rapporto stretto di origine fra le formazioni concentriche e gli accumuli di cellule epitelioidi. Si vede cioè a volte ad un estremo, od indifferentemente in un punto qualunque della loro estensione, alcune delle cellule che le costituiscono prendere una posizione circolare attorno ad una o due grandi cellule, che restano come a formare il centro di una piccola formazione concentrica compresa nell'accumulo epitelioide. Queste cellule. che appaiono sul taglio come incluse dalle cellule epitelioidi circostanti, in generale sono di volume più grande di queste ultime, e presto degenerano, poichè, o il loro nucleo è appena percettibile per i suoi contorni. o di tutta la cellula altro non rimane che una sostanza amorfa colorita in rosso dell'eosina (fig. 5). Non è poi raro vedere da un estremo di una di queste formazioni staccarsi un prolungamento formato di cellule dello stesso tipo di quello che costituiscono la formazione stessa ed andarsi ad unire ad un corpuscolo vicino (fig. 3 e 5).

Oltre a quelle fino ad ora descritte si vedono poi altre forme a disposizione concentrica, molto più piccole e che sono costituite da una sola cellula a nucleo grande, epitelioide, attorno alla quale si è come depositato un sottile strato circolare di sostanza amorfa ialina, il quale, dal modo come appare nella sezione. si direbbe non avere rapporti di continuità diretta nè colla cellula centrale nè col tessuto circostante, essendone separato da una sottile zona che appare vuota.

A vedere isolatamente queste forme, che certamente dipendono da fatti di retrazione subìti nella fissazione dei pezzi e negli ulteriori maneggi. senza tener conto delle altre formazioni similari sopradescritte. si può comprendere l'opinione che da Kölliker (1) era stata emessa, e poi ancora sostenuta da Jendrassik (2) che cioè i corpi concentrici del timo si formino mediante il disporsi a strati di un materiale amorfo indipendente dalle cellule attorno alle cellule ghiandolari.

Altre volte si osserva che nel formarsi di quegli addensamenti sopradescritti di cellule epitelioidi, fra questi ultimi elementi vengano compresi degli elementi linfatici del timo. In seguito le cellule epitelioidi soggiacciono alla degenerazione, e tutta la massa amorfa contenente detriti cellulari, fra cui spesso si distingue ancora qualche nucleo linfoide più o meno conservato, rimane limitato da uno strato più esterno di cellule epitelioidi che non hanno ancora subìta la degenerazione (fig. 6); queste forme potrebbero lasciar credere ad una avvenuta immigrazione di linfociti nell'interno del corpuscolo. Fra questi accumuli epitelioidi si può qualche

(1) Kölliker, Handbuch der Gewebelehre. Leipzig 1867.

(2) Iendrassik, Sitzungsber d. k. Akad. d. Wiss. B. 32, 1856.

volta osservare che alcuni nuclei prendono dimensioni molto più grandi di quelli vicini, e si presentano allora quasi scoloriti e distinguibili solo nettamente per i loro contorni, e nelle loro immediate adiacenze e nella stessa area nucleare si vedono sparsi granuli cromatici di varia grandezza. Dei fatti analoghi, che indubbiamente sono dovuti a fenomeni di cromatolisi, vidi qualche volta fra i resti epiteiloidi del timo di individui di una età non ancora inoltrata, e frequenti nel timo della cavia a qualche mese di età.

Voglio ancora accennare ad altre forme molto più rare delle precedenti ad incontrarsi, le quali, se viste isolatamente, avrebbero potuto giustificare il giudizio che di esse fu qualche volta fatto, che si trattasse cioè della sezione di qualche tubo epiteliale. Si vedeva cioè attorno ad un contenuto amorfo e granuloso disporsi uno strato regolare e continuo di cellule di forma cubica, a nucleo pallido, grande ed ovale, tutte unite fra loro, e quasi fuse per i loro margini (fig. 4). Considerate queste forme nel confronto con le altre descritte, non si trova però una ragione sufficiente per ammetterne una diversa origine. Ogni dubbio poi secondo me scompare se noi coll'osservazione microscopica ci portiamo in un punto che sia al limite di passaggio fra la parte linfatica e quella adiposa del tumore. Qui, dove la rete linfatica passa gradatamente in quella cellulare adiposa, per scomparsa degli elementi cellulari linfatici, si vedono spesso allineate lungo una trabecola della rete, delle cellule epitelioidi a grande nucleo ovale e pallido, col protoplasma omogeneo ed unite fra di loro, che riproducono quasi esattamente l'aspetto esteriore di quelle trovate a formare lo strato esterno del corpuscolo. Queste cellule appartengono indubbiamente ad endoteli ipertrofici di capillari obliterati, perchè si vedono spesso in rapporto coi vasi, e non raramente ancora contengono nel loro interno dei corpuscoli rossi (fig. 4).

Troppo mi dilungherei ed inutilmente continuando a descrivere molti altri particolari delle varianti che si possono osservare, che non hanno nessun interesse speciale, e che comunemente si possono anche osservare esaminando un timo di feto normale alla nascita. Ma piuttosto, in seguito all'esame istologico del nostro caso, io mi domando cosa dobbiamo noi pensare dell'origine e del significato di queste formazioni.

Dalla descrizione che ho data di quanto appariva alla mia osservazione esaminando le sezioni microscopiche del mio caso, mi sembra debba ritenersi come il fatto più probabile che tutte le formazioni incontrate riconoscano come origine comune quelle cellule a caratteri epitelioidi che si trovano o sparse o raccolte in gruppi costituenti accumuli di diversissima

forma e dimensione nel tessuto del tumore. La opinione che i corpuscoli di Hassal del timo stiano a rappresentarci i resti del timo epiteliale primitivo o ne siano dei derivati, prima emessa da Kölliker (1), poi accettata da His (2), Stieda (3), da Renaut nel suo trattato di istologia, da Schaffer (4), e da altri, fu del resto già messa in dubbio tanto da antichi come da recenti osservatori. Cornil e Ranvier (5) per primi avevano ammessa una connessione dei corpuscoli di Hassal coi vasi; ma fu Afanessiew (6) che specialmente insistette sulla origine di questi corpi da proliferazione degli endoteli dei vasi, che egli mise in rapporto causale col processo involutivo dell'organo, e recentemente su questo modo di vedere ritornarono Primak (7), Nussbaum e Machowski (8) ed altri. È bene notare però che questi ultimi osservatori in generale fecero le loro ricerche sopra animali inferiori, per cui molte delle loro osservazioni non possono senza molta circospezione, essere portate direttamente a paragone di quanto può osservarsi nell'uomo. Nella letteratura moderna a questo riguardo difettano ancora moltissimo lavori che portino direttamente la osservazione su quanto avviene nell'uomo o negli animali superiori. Amann (9) in una sua tesi fa derivare i corpi concentrici dagli elementi linfoidi e da quelli della trama reticolare dell'organo. La stessa opinione esprime Watney (10). Nei numerosi preparati che io ho esaminati, sia del tumore che è oggetto ora del mio studio, come pure di molti timi umani che ho sezionati a diverse epoche della

(1) Kölliker, Handbuch der Gewebelehre. Leipzig 1867.

(2) His, Anatomie menschlicher Embrionen. Leipzig 1885.

(3) Stieda, Untersuchungen über die glandula Thymus, Thyroidea u. Karotica. Leipzig 1881.

(4) Schaffer, Sitzungsbericht der mathem. naturw. Classe der K. Akad. d. Wiss. Wien. CII. Abt. III. 1893.

(5) Cornil et Ranvier, Manuel d'histologie pathol. Paris 1869.

(6) Afanessiew, l. c.

(7) Primak, *Anatom. Anzeiger*, 1902, 21, 4.

(8) Nussbaum e Machowski, *Anatom. Anzeiger*, 1902, n. 4.

(9) Amann, Beiträge zur Anatomie der Thymusdrüse. Zürich 1882.

(10) Watney H., Philosoph. transactions, vol. CLXXIII, 1882.

vita intrauterina e di bambini di poco tempo dopo la nascita, io non ho mai potuto osservare quanto sarebbe riuscito di vedere ad Afanessiew, e cioè che dentro ad una formazione concentrica si trovassero ancora dei globuli rossi del sangue, e nemmeno mai mi imbattei in un dato di osservazione qualsiasi che mi mostrasse direttamente il rapporto ancora in atto fra le formazioni concentriche ed i vasi sanguigni. Con ciò però io non escludo che le cellule a carattere epitelioide che si trovano nel tessuto ora isolate ora unite in gruppi e di cui si è visto lo stretto rapporto colla formazione dei corpi concentrici possano effettivamente riconoscere la loro origine da cellule endoteliali ipertrofiche di capillari già obliterati per lo stabilirsi dei fenomeni che accompagnano la trasformazione involutiva del tessuto adenoide del timo: che anzi, senza bisogno di uscire dal caso in esame, mi ferma in questa opinione la osservazione portata sulle zone di passaggio fra il tessuto adenoide ed il tessuto reticolare adiposo. Già vedemmo come in questi punti, dove gli elementi linfatici vanno diradandosi, risaltino le cellule degli endotelî capillari, provviste di grandi nuclei ovali e pallidi, in tutto simili a quelli epitelioidi che si trovano nell'interno del tessuto adenoide (fig. 4). Ed aggiungerò, che se io ho un po' a lungo insistito sulla quistione dell'origine delle formazioni concentriche, si fu anche perchè, secondo il concetto della origine dei corpi concentrici da resti epiteliali del timo, male avrei potuto accordare la constatazione di questi corpi in tutto l'ambito di questo timo gigantesco, che bisogna ammettere che a 18 anni della vita extrauterina non avesse ancora finito di crescere. Del resto, anche considerati nelle condizioni di un timo normale, io non saprei su quale dato positivo possa sostenersi un rapporto qualsiasi fra i corpuscoli di Hassal ed i resti epiteliali del timo, quando l'osservazione ci mostra che, nell'uomo almeno, fino alla fine del 4° mese, ed anche oltre, della vita endouterina, la struttura di questo organo è puramente e schiettamente linfatica, e solo dopo quest'epoca compaiono i primi accenni alle formazioni concentriche, cominciando sempre verso le zone centrali dei primi lobi formatisi, e più tardi negli altri. E come avvenga

la trasformazione linfatica del primo abbozzo epiteliale, non è forse esagerazione il dire che è ancora una lacuna nella storia della evoluzione del timo. È quì il caso solo di accennare alle recenti osservazioni di Schambacher (1), che vide nell'uomo i corpuscoli di Hassal formarsi nell'interno di tubi epiteliali (!) residui del timo embrionale.

Nella interpretazione di queste strane formazioni, come anche del resto per la interpretazione degli altri fenomeni istologici proprî a quest'organo, quale la sua graduale trasformazione da tessuto adenoide in un tessuto più specialmente connettivo indifferente a carattere epitelioide, come spesso si osserva molto inoltrata già alla nascita, io credo gioverà tener presente che il fenomeno a cui assistiamo per il timo, ossia della sua regressione e scomparsa dopo la nascita, è affatto eccezionale, non avendo riscontro in altri organi. Le ragioni intime nei loro rapporti con l'economia generale dell'organismo per cui questa scomparsa si avveri, è tutta ancora un mistero, come nulla di positivo si conosce sopra una eventuale sua specifica funzione che debba esplicarsi solo per il periodo della vita fetale. Ma quella principale che non gli si potrà negare, e che ha di comune con gli organi linfatici, è la funzione citogena. Forse anche si potrebbe ammettere che a determinare così precocemente la sua metamorfosi e scomparsa, specialmente nell'uomo, vi possano avere anche una certa parte delle condizioni semplicemente regionarie, venendo il timo, in seguito alla forte dilatazione dei polmoni, e delle orecchiette del cuore, sulle quali in gran parte riposa e che si stabilisce alla nascita coll'iniziarsi della respirazione, a subire delle compressioni, le quali potrebbero già per sè stesse essere capaci di influire sul compiersi più o meno precoce della sua regressione; mentre alla scomparsa della sua funzione (almeno per ciò che riguarda la sua funzione citogena, la sola che fino ad ora sia nota), possono forse facilmente supplire altri organi similari, specialmente le ghiandole linfatiche. Furono del resto osservati casi di assenza completa del timo; e la stessa grande estensione delle

(1) Schambacher, *Virchow's Archiv*, 1903.

varietà individuali e di specie per rapporto al tempo in cui si inizia e si completa l'atrofia, possono stare ad indicarci che quest'organo probabilmente non ha una funzione specifica nel vero senso della parola.

D'altra parte Klein (1) aveva già notato che nella cavia il timo persiste tutta la vita, ed io ho potuto ripetutamente confermare questa osservazione; ma vidi però anche che se lo sviluppo dell'organo progredisce parallelamente allo sviluppo del corpo, al termine di questo diminuisce lentamente di volume. e si osservano nella sua struttura corpuscoli di Hassal, benchè non mai molto numerosi, e compaiono quà e là elementi a carattere epitelioide. I suoi resti però, a differenza di quanto avviene nell'uomo, rimangono per tutta la vita largamente rappresentati da intieri lobuli che conservano la primitiva struttura linfatica. Orbene in questo animale il timo risiede tutto al di fuori della cavità toracica, situato nelle parti anteriori del collo, ai lati della trachea. Ricercando le condizioni di quest'organo in due polli, uno di circa 4 mesi, ed uno di oltre un anno di vita, ossia già molto tempo dopo che aveva raggiunto il suo completo sviluppo, ho potuto constatare fatti analoghi. In altri animali, come la talpa ed il riccio, in cui sembra pure che il timo sia tutto cervicale, non so come si comporti a questo riguardo. Tutto ciò non esclude naturalmente in modo assoluto che nei predetti animali il timo non scenda nella cavità toracica, ma si mantenga cervicale perchè si conservi la sua funzione per un maggior tempo, fino allo sviluppo completo, ed anche oltre; ma può altresì essere un indizio che le sopradette circostanze di posizione e di rapporto possono non essere del tutto indifferenti nel determinare quella precoce regressione dell'organo, quale si osserva, ad es. nell'uomo, e del presentarsi così per tempo di quelle profonde e caratteristiche modificazioni istologiche che la precedono e la accompagnano. Quale sia poi un eventuale rapporto che il timo possa avere con lo sviluppo di tutto o di particolari sistemi dell'organismo, non è noto. e la interpre-

---

(1) Klein. Virchow's Jahresber. 1881, I.

tazione della sua funzione e significato risente da questo lato della stessa oscurità che avvolge la funzione ed il significato vero della presenza del tessuto citogeno in generale, che il timo in certo modo precede nello sviluppo e con cui ha comuni i caratteri fondamentali istologici, e che è così riccamente sparso in tutto l'organismo, ed anche esso specialmente attivo nella età dello sviluppo.

Ma qualunque possa essere la causa determinante del costante avvenimento della sua precoce involuzione nell'uomo, il fatto che questa si trasmetta come un fenomeno ereditario che cominci a manifestarsi con delle modificazioni nell'organo già prima della nascita, è in perfetta armonia con le leggi generali della biologia. Ed è altresì probabile che alla ereditarietà delle metamorfosi involutive, le quali cominciano già nella vita fetale, quando la ghiandola è ancora in pieno vigore vegetativo e funzionale, possano connettersi delle deviazioni morfologiche e formative per parte di elementi del tessuto, destinate poi ad una pronta regressione o degenerazione, le quali ci colpiscono forse più perchè non riusciamo ad afferrarne la esatta finalità o ad uniformarle ad una legge comune, ed anche perchè non abbiamo l'abitudine a riscontri dello stesso genere in altri organi, che perchè si rimanga persuasi che ad esse possa attribuirsi un qualche significato speciale o per la funzione o per la vera natura dell'organo. Che i corpuscoli di Hassal non abbiano una determinata finalità che li possa far considerare come delle entità istologiche vere e proprie e che dia la ragione della loro esistenza, lo si può, mi pare, facilmente arguire oltrechè dalle troppo multiformi loro apparenze, dalla loro precaria comparsa e dalla facile degenerazione cui vanno incontro gli elementi che li compongono. E nemmeno si potrebbero dire costanti nel timo a completo sviluppo in tutti gli animali vertebrati anche fra i mammiferi, od almeno possono essere rarissimi in alcuni individui di una stessa specie, perchè io, ad es. nel timo ancora bene sviluppato di tre conigli fra due o tre mesi di età, scorrendo molti preparati incontrai solo qualche cellula o piccoli gruppi di cellule a carattere epitelioide nelle zone midollari dei lobuli, ed affatto eccezionalmente attorno

a qualcuna di esse, un accenno a disposizione concentrica di sostanza ialina, e molto rari li trovai pure nel timo di cani neonati.

Così considerati, come delle semplici manifestazioni che accompagnano in un determinato suo periodo il processo normale della involuzione del timo, si potrà forse anche comprendere perchè delle formazioni concentriche vere e proprie, o tali che possono essere considerate ad esse equipollenti, nei tumori veri del timo, come si è visto risultare dall'esame della casistica fatto in principio di questo lavoro, nella assoluta generalità dei casi non si riproducono; e forse nemmeno si riproducono nella ipertrofia del timo che si può qualche volta stabilire in seguito allo stimolo patologico nella leucemia e pseudoleucemia, come fu per la osservazione di Goppert (1) in un caso di pseudoleucemia, nel quale, non furono trovati corpuscoli di Hassal.

Ancora devo fare qualche breve considerazione a proposito dei corpi di Hassal trovati nel nostro tumore, e sulla presenza del tessuto reticolare adiposo. Abbiamo già notato come formazioni concentriche o ad esse omologhe si trovassero nel caso nostro ugualmente sparse per tutto il tumore e cogli identici caratteri, tanto nelle parti più profonde, come in quelle più superficiali. Data l'età della paziente ci si poteva aspettare di trovare più numerose queste formazioni in alcune parti del tumore che dovessero ritenersi per le prime formatesi, od almeno trovare in queste più frequenti delle forme residuali cistiche o calcificate, come non è raro trovare nei resti del timo esaminato qualche anno dopo la nascita. Per interpretare questi fatti bisogna che io richiami brevemente quanto si può osservare nelle condizioni normali a proposito della apparizione dei corpi concentrici.

Essi compaiono, come è noto generalmente verso il 5° mese della vita intrauterina, cominciando in scarso numero nella zona cosidetta midollare dei lobi più centrali e che sono stati i primi a formarsi. Da quest'epoca aumentano gradatamente, ed alla nascita non è raro poterli osservare numero-

(1) Goppert, l. c.

sissimi, oltrepassanti i limiti della zona midollare, spingersi spesso fin negli strati corticali più prossimi alla capsula. Passato il periodo fetale la produzione dei corpuscoli di Hassal diminuisce o si arresta, ed il timo intanto entra in quella fase della sua involuzione nella quale al tessuto linfatico citogeno che va sempre più diminuendo, si sostituisce un tessuto sostanzialmente di apparenza connettiva, in cui si fanno sempre più numerose delle cellule provviste di un grande nucleo ovale, per lo più pallidamente colorito, l'origine delle quali è strettamente collegato specialmente alle cellule endoteliali dei capillari dell'organo che si obliterano ed alle cellule del tessuto avventiziale e periavventiziale. Spesso il timo, osservato già poche settimane dopo la nascita, mentre ancora conserva inalterato il suo volume, la forma e l'aspetto esteriore, esaminato microscopicamente, lo si trova in gran parte trasformato in un tessuto indifferente di tal genere, che comprende ancora nel suo interno resti del tessuto reticolare linfatico contenente nelle sue maglie molti linfociti. Questi resti di tessuto citogeno, così protetti dell'aumento della trama connettiva perilobulare, possono persistere fino ad un'età inoltrata, mentre tutto il corpo timico è suscettibile ancora di crescere, specialmente in lunghezza. Si verificano però in riguardo alla maggiore o minore precocità in cui si stabiliscono queste modificazioni che precedono la trasformazione finale adiposa, estesissime oscillazioni individuali. Io ho potuto, per cortesia del prof. Bianchi che mise a mia disposizione il materiale dell'Istituto anatomico, esaminare un discreto numero di timi di bambini o neonati o nei primi giorni di vita, e, fra gli altri, uno, per la quistione che ora ci occupa, mi sembrò presentare un certo interesse. Pesava 22 gr., era di colorito roseo, di consistenza pastosa e midollare, e alla superficie di taglio lasciava gemere un liquido lattiginoso, che esaminato si mostrava come una densa sospensione di linfociti. La sua costituzione, in qualunque punto si esaminasse, era sostanzialmente quella del tessuto reticolare linfatico, come si può osservare in un timo esaminato al 6° 7° mese della vita intrauterina. In quest'organo, che manteneva ancora così spiccati i caratteri del timo funzionante della vita fetale, i corpuscoli di Hassal erano scar-

sissimi, e limitati soltanto alle zone midollari di alcuni dei lobi centrali, mentre facevano assoluto difetto nella maggior parte degli altri lobi. Per queste constatazioni e per quanto sopra ho detto riguardo alla natura ed al significato dei corpuscoli di Hassal io sono indotto a ritenere che nel caso nostro, per l'anormale e persistente incremento vegetativo di cui era sede il timo, i corpuscoli di Hassal vi siano comparsi in un'epoca forse molto posteriore alla nascita come una manifestazione dell'impulso involutivo ereditario.

Quanto alla presenza del tessuto cellulare adiposo peri ed intralobulare, come parte integrale del tumore, non può esservi difficoltà di interpretazione, non riproducendosi quì che un fatto, e colle modalità istologiche istesse colle quali noi lo possiamo osservare avverarsi nella involuzione normale del timo. Essa invece, insieme alla presenza dei tipici corpuscoli di Hassal entra nell'ordine di tutto quell'insieme di altri fatti che caratterizzano la natura non neoplastica della nostra osservazione. Difatti, sia per quanto si è rilevato dall'esame macroscopico, come per il risultato dell'esame istologico, dove noi vedemmo esattamente mantenuto il rapporto reciproco di tutte le parti che ne costituiscono il tessuto, in modo da riprodurre nei suoi caratteri fondamentali la struttura di un timo normale, questo caso deve considerarsi piuttosto come una iperplasia del timo che ha raggiunto proporzioni gigantesche, anzichè entrare nel quadro dei veri tumori del timo. E dopo quanto sopra è stato minutamente rilevato sarebbe superfluo il dilungarci in particolari differenziali colle varie forme possibili di tumori descritti come di origine timica, e colle altre forme possibili di ingrossamenti di quest'organo, primitivi o secondarii, nel corso di affezioni leucemiche o pseudoleucemiche, di cui ho parlato in principio di questo lavoro. Eccezionale invece è per il caso nostro da una parte il proporzionale compenso stabilitosi nello sviluppo degli organi endotoracici colla notevole ipoplasia polmonare, e dall'altra il volume assunto dal timo che esorbita di gran lunga oltre i limiti anche di quelle osservazioni di ipertrofia in cui quest'organo raggiunse le maggiori dimensioni conosciute. Ricercando nella letteratura queste os-

servazioni di timi persistenti ed ipertrofici, quella in cui il timo raggiunse la dimensione maggiore trovo riportata da Recklinghausen (1), e si riferisce ad una ragazza di 13 anni, di costituzione linfatica, in cui il timo ipertrofico aveva raggiunto un volume che l'A. paragona a quello del fegato di un neonato. Altre se ne trovano pure in individui che avevano già oltrepassata l'infanzia, ma in tutte il volume del timo è assai minore di quello della osservazione di Recklinghausen sopracitata. La morte improvvisa avvenne in questi casi per cause determinanti accidentali, e per lo più sotto l'influenza immediata del bagno.

Questi caratteri mentre imprimono al caso in esame un'impronta tutta speciale, e ci permettono di delinearne abbastanza nettamente la natura, contribuiscono invece a rendere la sua interpretazione genetica più complicata e più oscura. Non senza fondamento però, io credo si debba ritenere che il principio della iperplasia del timo, non solo risalga alla nascita, o sia dovuta soltanto al mancato processo della normale involuzione dell'organo, per modo che il timo, conservando le sue attitudini embrionali abbia continuato a crescere dopo la nascita, poichè in tal caso, crescendo proporzionatamente, non avrebbe mai potuto raggiungere un così enorme volume, e dato anche questo fatto, non sarebbero potute mancare le inevitabili conseguenze della compressione sugli organi del torace; ma che questo anormale rapporto nello sviluppo degli organi endotoracici debba essersi iniziato subito, fin dai primi momenti della formazione embrionale di questi organi, per una di quelle aberrazioni dalla norma fisiologica di cui la essenza intima ci sfugge interamente; e tanto più è oscura la interpretazione in questo caso, inquantochè si tratta di organi in causa adibiti a funzioni disparatissime.

Ora ci si potrebbe domandare se, dato che non fosse avvenuta la morte nella condizione in cui venne, sarebbe stato possibile un esito diverso, consistente in una degenerazione neoplastica a carattere sarcomatoso, e capace di mascherare la sua primitiva origine da un timo persistente ed ipertro-

(1) Riportato nella casistica di Hoffmann, l. c. p. 12.

fico. È questo il caso già ammesso da Virchow per molti sarcomi primitivi del timo. Il caso di Hann e Thomas che già sopra ho riportato, ci offre a questo proposito un esempio abbastanza dimostrativo. Infatti nella porzione anteriore del tumore, situata immediatamente sotto allo sterno, in questo caso si conservava ancora con molti dei suoi caratteri distintivi, la struttura di un timo persistente in cui si trovavano ben evidenti le formazioni concentriche proprie a quest'organo; nella parte posteriore invece, il tessuto della quale si continuava insensibilmente trasformandosi con quello della prima, il tumore si presentava del tipo sarcomatoso emorragico a grandi cellule.

Io non posso naturalmente dal solo studio del caso a me occorso, e senza nuovi contributi di osservazione propria, entrare ora in merito alla quistione tante volte agitata della parte che possa avere il timo od i suoi resti nella genesi dei tumori primitivi del mediastino anteriore. Come si sarà rilevato dall'analisi bibliografica fatta in principio di questo lavoro, su tale quistione sarebbe ancora prematuro un giudizio conclusivo, finchè non sia accresciuto il patrimonio scientifico di osservazioni di tumori primitivi del mediastino anteriore studiate accuratamente da questo punto di vista; perchè, partendo solo da considerazioni anatomo-fisiologiche, come, forse per la non frequenza delle osservazioni, in generale si è fatto, si è facilmente caduti negli estremi opposti o vedendo nei resti del timo la matrice più naturale per la maggior parte dei tumori primitivi di questa regione, od abbandonandoci alle tendenze troppo recisamente negative di Friedleben e di Rendù. Noi possiamo solo notare, che, come fu già notato da molti osservatori prima, e poi in particolar modo rilevato da Sultan (1) e poi da Lochte (2), e come io stesso ho potuto confermare mediante osservazioni fatte in un buon numero di cadaveri, resti del timo persistono con molta frequenza fino ad una età anche molto inoltrata sotto forma di ammassi di cellule a carattere per lo più connettivo od epi-

(1) Sultan, l. c.
(2) Lochte, *Centralbl. f. allg. Pathol.* 1899, B. X.

telioide, fra cui spesso si trovano ancora piccole zone in cui si mantiene il carattere reticolare citogeno del timo fetale, e che non v'è ragione sufficiente per negare a priori che essi possono diventare il punto di partenza di una proliferazione neoplastica, la quale può nel suo sviluppo essere anche favorita dalla presenza dei numerosi vasi, che anche dopo la involuzione completa dell'organo, si trovano fra i suoi resti in questa regione.

Invece, poggiandomi da una parte sui risultati dello studio analitico di quanto si è visto offrirci la letteratura, e dall'altra sopra alcuni dei risultati delle ricerche fatte a proposito di questa osservazione, credo non sia del tutto fuori di luogo un apprezzamento in riguardo alle varietà di natura possibili a trovarsi nei tumori ritenuti primitivi del timo. Voglio più specialmente riferirmi alla esistenza del carcinoma primitivo di quest'organo. Non ripeterò quanto già sopra ho avuto occasione di far rilevare sulla sempre crescente rarità di questa forma neoplastica fra i reperti più moderni; come pure appena ricorderò la possibilità di un errore diagnostico determinato dal fatto che molte forme di sarcoma possono rivestire una parvenza squisitamente alveolare. È un fatto questo sul quale fin da tempo aveva richiamato l'attenzione l'Eger (1) a proposito di alcune sue osservazioni di tumori del mediastino anteriore. Piacemi invece insistere sul fatto che la natura del substrato da cui può prendere origine un tumore timico, male si presta a dare a questo significazione di forma carcinomatosa. Il cancro timico infatti sorgerebbe, nel concetto dei più, dai resti del substrato epiteliale primitivo dell'organo.

Ma noi abbiamo visto che la natura epiteliale di quelle formazioni che appunto si ritennero da molti come i rappresentanti, o come derivazioni dei resti epiteliali del timo embrionale, secondo i risultati delle osservazioni di Afanessiew, di Amann, e di altri, sia da revocarsi fortemente in dubbio, ritenendoli il primo come provenienti da proliferazione degli endoteli vasali, il secondo come originate da cellule connet-

(1) Eger, *Archiv f. klin. Chirurgie*, Bd. XVIII, 1875.

tive; e ricerche più recenti, come si è visto, confermano queste vedute; e tutto quanto noi abbiamo rilevato nel corso di questo studio a proposito della evoluzione di corpi siffatti non fa che confermarci in questo convincimento. Se quindi si esclude anche l'origine ed il significato epiteliale di queste formazioni, viene a mancare nel timo l'unico fondamento anatomico su cui si possa sostenere la possibilità dell'insorgenza di un cancro primitivo di quest'organo, inquantochè prima della comparsa dei corpuscoli di Hassal, che è relativamente tardiva, nel timo (dell'uomo almeno a dei vertebrati superiori) non si trova alcun elemento a cui si possa assegnare con qualche criterio valido, un significato epiteliale, e la sua costituzione invece è tutta schiettamente linfatica. Invece le ulteriori modificazioni a cui va incontro il timo nel prepararsi alla sua evoluzione, modificazioni per le quali tanta parte spetta alla ipertrofia e proliferazione degli elementi endoteliali dei vasi, rendono tutto al più comprensibile come quest'organo possa eventualmente farsi punto di origine di un endotelioma.

Ora, per chi ha seguito da vicino la evoluzione della dottrina di questa entità neoplastica, non può recar meraviglia che molte forme di endotelioma timico possano forse essere state prese e descritte per carcinomi. La rassomiglianza morfologica è tra le due forme morbose talvolta così stretta ed intima, da essere quasi al di là del possibile, sul semplice dato dell'esame istologico, sentirsi sicuri di una diagnosi differenziale. È quindi probabile che il cosidetto cancro timico non sia in ultima analisi che una forma di endotelioma; per lo meno, nelle eventuali ulteriori osservazioni questa possibilità deve essere sempre tenuta presente allo spirito prima di concludere alla natura carcinomatosa di un tumore insorgente dal timo, e bisognerà prima essere ben sicuri degli argomenti che possono aver condotto alla esclusione di una diagnosi di endotelioma.

Con ciò naturalmente non è detto che dal mediastino anteriore non possano occasionalmente insorgere anche dei veri e proprî cancri; ma non saranno mai cancri timici nel senso stretto della parola, saranno cancri insorgenti da elementi

epiteliali che eventualmente si possono trovare nella regione timica; e questa eventualità può essere integrata principalmente da due differenti condizioni. Prima di tutto dalla presenza nella regione timica di un organo accessorio aberrato nel mediastino anteriore; è questo un fatto che si ripete con non rara frequenza a proposito della tiroide. Io, p. es., nel corso di questo stesso anno ho avuto occasione, all'autopsia di una donna di 33 anni, di ritrovare, collocata nella esatta ubicazione dei resti del timo, una tiroide accessoria del volume di una grossa noce aderente alla faccia posteriore del manubrio dello sterno a mezzo di un connettivo fibroso di origine inflammatoria reattiva, e senza alcuna connessione con la tiroide vera e propria, situata nella sua posizione normale. Anche recentemente Collins (1) ha pubblicato un caso di tumore retrosternale sviluppatosi da una tiroide accessoria. In secondo luogo poi dalla presenza di certe formazioni di apparenza epiteliale, a forma per lo più di piccole vescicole rivestite di cellule cubiche, che nel feto umano fino ad una epoca, anche assai inoltrata, della vita intrauterina si ritrovano nelle immediate adiacenze del timo, spesso addossate alla sua capsula fibrosa, e più generalmente contenute fra i fasci connettivi più esterni di questa. Poco o nulla si sà sul significato e sulla evoluzione di queste formazioni. Nelle poche osservazioni in cui accidentalmente furono notate, si considerarono come resti degli abbozzi epiteliali del timo. Schambacher (2) recentemente le ha plasmate come resti di condotti escretori del timo. Senza voler entrare in una quistione siffatta, anche perchè dell'argomento dovrò occuparmi in maniera speciale in altro lavoro, mi limito a far rilevare a questo proposito che anch'io ho ripetutamente potuto constatare la presenza di formazioni siffatte in un discreto numero di embrioni e di feti umani all'uopo sezionati; ma non mi è riuscito, fino ad ora almeno ed in periodi già inoltrati dello sviluppo intrauterino, a vedere che esista un rapporto diretto fra di esse e l'interno dei lobuli timici. Ma di ciò, come dicevo, in altro

---

(1) Collins H. D., *Annals of surgery*. May 1906.
(2) Schambacher, l. c.

luogo. Qui mi interessa sopratutto la constatazione della presenza, di queste formazioni ad un dato periodo dello sviluppo, destinate forse normalmente a scomparire senza lasciar traccia nella ulteriore evoluzione fetale, ma la cui persistenza accidentale potrebbe rendere ragione dello sviluppo di un cancro, cioè di una neoplasia a carattere tipicamente epiteliale, in corrispondenza della regione timica, e senza che esso abbia perciò nulla a che fare geneticamente col tessuto vero e proprio del timo.

Concludendo, per l'insieme di tutte queste considerazioni mi sembra legittimo l'affermare che, mentre non è lecito escludere a priori la possibilità della insorgenza di un cancro primitivo a livello della regione timica, forti ragioni militano contro la derivazione diretta di una simile forma neoplastica dall'organo timico vero e proprio; e che ad ogni modo, di fronte ad un avvenimento siffatto, prima di concludere alla origine nettamente timica del tumore si deve con sicurezza poter escludere: 1° che si tratti di un cancro sorto da un organo epiteliale accessorio (tiroide) aberrato nella regione timica; 2° che si tratti di un cancro derivante da resti di quelle formazioni *paratimiche*, a significazione molto oscura, che ad un certo periodo della vita embrionale e fetale si trovano in rapporti molto intimi di contiguità col timo; 3° che si tratti di una forma alveolare di sarcoma; 4° che, infine, possibilità più comune di tutte, che non si tratti di un cancro vero e proprio, ma di una di quelle forme di endoteliomi che così da vicino sanno simulare nella loro veste istologica una neoplasia cancerigna.

E, ritornando al caso di nostra speciale osservazione, concludo che per l'insieme di tutti i caratteri che sono stati messi in rilievo, sia dal lato macroscopico che microscopico, nettamente và distinto da un tumore vero e proprio del timo, e deve invece considerarsi, non ostante l'enorme volume assunto, come una iperplasia del timo, congenita e progressiva.

Questa osservazione inoltre ci offre campo a portare un contributo nella quistione controversa sulla origine e significato dei corpuscoli di Hassal, i quali, da quanto sopra si è visto e detto, piuttostochè come rappresentanti o derivati

da ipotetici resti epiteliali, ci appaiono molto più probabilmente come originati da delle deviazioni anomali cui vanno soggetti elementi connettivi ed endoteliali del timo, fenomeni che sono intimamente legati alle particolari condizioni in cui in quest'organo si manifestano e si svolgono i fenomeni involutivi.

Siena, Aprile 1906.



Fig. 1



Fig. 3



Fig. 2

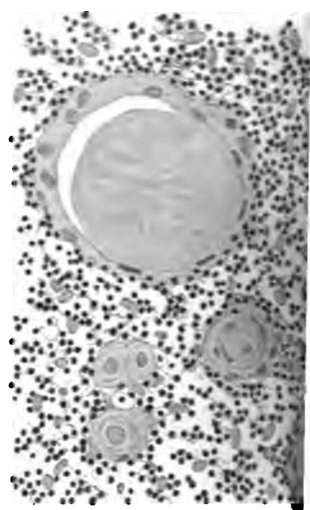
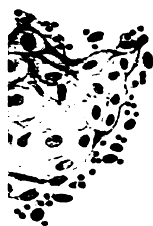


Fig. 4



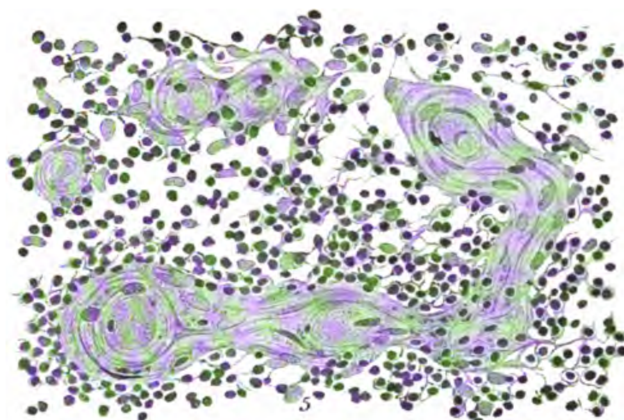


Fig. 5



Fig. 6

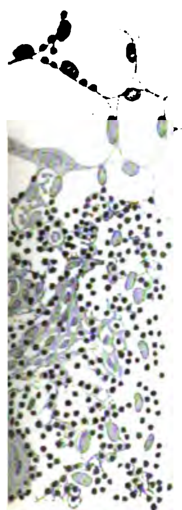




Fig. 7

Spiegazione delle figure

Fig. 1. — Prospetto del timo visto di fronte (da fotografia). I polmoni sono interamente coperti dal corpo del timo; in alto si vede la tiroide alquanto ingrossata. I tagli che si vedono in vari punti del timo furono fatti per la esplorazione interna e per asportare pezzi per l'esame istologico.

Fig. 2. — Prospetto del timo fotografato dal lato sinistro.

Fig. 3, 4, 5, 6 e 7. — Ammassi epitelioidi e corpi concentrici di vario tipo ed a diversi stadi di formazione.

Nella fig. 4 si vede una formazione epitelioide trasformata in una massa granulosa omogenea, regolarmente circondata da uno strato di cellule endoteliali in modo da poter simulare la sezione di un canale.

B. Morpurgo. R. Fusari, *Direttori responsabili.*

Ciriè — Stabilimento Tipografico G. Capella — Ciriè

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 22.

Laboratorio di patologia generale ed istologia della R. Università di Pavia
diretto dal Prof. C. Golgi

Dott. **Aldo PERRONCITO**, *assistente onorario*

LA RIGENERAZIONE DELLE FIBRE NERVOSE

III^a Nota preventiva

Tav. XIV

Questa nota preventiva fa seguito alle due che ho pubblicato da poco tempo sulla questione della rigenerazione dei nervi. Nella prima ho considerato specialmente le questioni più generali del problema anatomico della rigenerazione, il meccanismo cioè della rigenerazione stessa, venendo quindi a conclusioni di ordine generale in senso recisamente contrario alla cosidetta teoria della rigenerazione autogena; nella seconda mi sono riferito più specialmente a punti determinati della questione, e specialmente ai reperti che si possono osservare a partire da 48 ore dalla lesione fino alla entrata nel moncone periferico delle fibre provenienti dal centrale. Io avevo allora osservato come i fatti rigenerativi dovessero certamente avere inizio in epoche anteriori, in quanto a 48 ore essi presentano già una complicazione notevole.

Avendo continuato le mie ricerche, sono in grado oggi di descrivere reperti atti a portar luce su questi primi stadî della rigenerazione delle fibre nervose.

Il modo di comportarsi delle fibre del moncone centrale in vicinanza della lesione è caratteristica: la porzione estrema del cilindrasse si ingrossa o più spesso il cilindrasse presenta un ingrossamento ad un tratto di distanza variabile e talvolta notevole dal punto della lesione.

In vicinanza dell'ingrossamento la struttura fibrillare del cilindrasse appare più evidente, ed essa si continua anche più chiaramente visibile sulla prima porzione dell'ingrossamento stesso; l'ultimo tratto di esso si presenta invece chiaro, omogeneo e così pure il tratto di cilindrasse che si trova al disotto dell'ingrossamento. In seguito, per un processo ben visibile (3-6 ore ed oltre dalla lesione), l'ultimo tratto di cilindrasse situato al disotto del rigonfiamento e spesso anche parte del rigonfiamento stesso si stacca dal resto della fibra e rapidamente degenera trasformandosi in detriti granulosi.

Frattanto, già tre ore dopo la lesione, in genere dalla porzione prossimale del rigonfiamento di cui ho parlato, o immediatamente al disopra di esso si vede in qualche caso spiccarsi un esile ma ben distinto ramo collaterale che decorre entro la fibra stessa e, dopo breve decorso, si sfiocca in finissimi filamenti che si intrecciano fra loro (v. fig. 1).

In qualche altro caso si può osservare il cilindrasse, in un punto vicino alla lesione formare un gavocciolo, un bottone a struttura fibrillare che protrude dalla guaina di Schwann (v. fig. 2).

A sei ore dalla lesione si osservano in talune fibre fatti più complicati. Alcune danno luogo, in corrispondenza del rigonfiamento, ad esilissime fibrille, o a rami grossi e brevi ad evidente struttura fibrillare, altre emettono un semplice ramo collaterale che talora si volge a ritroso, da altre infine si originano parecchi e robusti rami che, dividendosi ripetutamente e avvolgendosi sul cilindrasse d'origine, costituiscono un intreccio talora di notevole complicazione (v. fig. 3, 4, 5).

Alcuni dei rami provenienti dalle fibre nervose, a questa epoca come nelle successive, si rivolgono verso la periferia, altre, per un breve tratto, verso il centro.

A 15-17 ore i fatti rigenerativi si riscontrano in un numero di fibre molto più grande e in talune a una maggior distanza dal punto della lesione. In alcune il cilindrasse emette, in corrispondenza di un rigonfiamento, pochi rami di diverso calibro, i quali a loro volta si suddividono ripetutamente, e

danno luogo a piccoli bottoni, perfettamente simili a quelli che troveremo più tardi nella cicatrice. In altre il cilindrasse si divide in parecchi rami i quali si suddividono e si intrecciano tra loro in modo assai complicato e caratteristico e danno luogo a bottoni e a piastrine a struttura fibrillare (v. fig. 6, 7).

A 24 ore dalla lesione, negli animali giovani, talora i rami rigenerati hanno già oltrepassati i confini dell'antico moncone centrale e si insinuano, presentando un gran numero di bottoni terminali, nei coaguli sanguigni e negli accumuli di leucociti che si trovano all'estremità del moncone del nervo reciso.

A 48-50 ore i rami rigenerati, già in gran numero, taluni robusti, altri esilissimi, si intrecciano in parte entro le vecchie fibre formando plessi fittissimi, in parte tra fibra e fibra. Esse inoltre hanno già invaso una breve zona circostante all'estremità del moncone centrale; alcune escono dalle vecchie fibre nervose dal loro estremo aperto, altre, di lato, perforando la guaina di Schwann (v. fig. 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Quarantotto ore dopo il taglio sono già apparsi i più caratteristici episodii che troviamo per un periodo più o meno lungo nella rigenerazione dei nervi: il *fiocchetto*, la *piastrina*, l'*anello nervoso*, il *bottone* e l'inizio della *formazione elicoidale*.

Il *fiocchetto* è il primo ad apparire in forma caratteristica; risulta dalla divisione ad un tratto di una fibra nervosa in un vero pennello di fibrille estremamente fine (appena visibili cogli ingrandimenti più forti); qualche volta i filamenti si intersecano fra loro dando luogo ad un fine intreccio.

La *piastrina* è determinata dall'espansione piatta di una fibra nervosa di solito assai esile; essa talora presenta una decisa struttura fibrillare.

L'*anello nervoso* si trova molto diffusamente, sia nelle lesioni in rigenerazione del sistema nervoso centrale, sia in quelle del periferico; si tratta di fibre nervose, di solito

esilissime; che terminano con un anello perfettamente chiuso, di dimensioni variabili. Non sempre l'anello rappresenta la terminazione di una fibrilla nervosa: talora ad un solo anello mettono capo due o più fibrille, qualcuna di queste fibrille a sua volta può portare un altro anello nervoso (v. fig. 16, 17, 18). Qualche volta gli anelli nervosi sono in numero enorme e appaiono liberi nel tessuto. Se però si considera che essi sono di solito in rapporto con fibrille di estrema finezza e ad andamento tortuoso si può ritenere che questa loro indipendenza sia soltanto apparente.

Dalla forma dell'anello si possono differenziare altre forme le quali le sono però estremamente vicine; invece che ad anello regolare cioè, l'ansa chiusa si foggia in diverse forme, o qualche volta l'anello è ridotto a un semicerchio, ad un'ansa aperta.

È notevole che l'anello, come le forme simili, si trovano anche nello sviluppo embrionale dei nervi.

Il *bottone* è la forma più facilmente rilevabile e per la sua descrizione mi riferisco a quanto ho detto in una nota precedente; sul loro significato si è già discusso; io ho preferito non avanzare ipotesi alcuna, ritenendole tutte premature; Ramon y Cajal li ha interpretati come coni di accrescimento, Marinesco come terminazioni di senso. Non mi fermo a discutere questa seconda ipotesi avanzata con una strana sicurezza e a eliminare la quale, non appoggiata ad alcun serio fondamento scientifico, sarebbe pur bastato che Marinesco avesse fatto il taglio di un puro nervo motore. Quanto alla prima, io non la credo ancora sufficientemente fondata; il significato di queste formazioni è ancora molto oscuro e talora si trovano corpi analoghi in fibre certamente in via di degenerazione. Con questo però non voglio affermare che non rappresentino fatti rigenerativi.

Anche delle *formazioni elicoidali* si trova già un abbozzo 48 ore dopo il taglio: un ramo (o più) proveniente dalla divisione del cilindrasse, lo avvolge con qualche giro elicoidale: questa disposizione si accentua più tardi e trova il suo compimento pressochè completo prima della comparsa delle cellule fusate in rapporto coi filamenti nervosi; a torto adunque

Marinesco sostiene che la formazione dell'elica sia preceduta e regolata dalla disposizione delle cellule fusiformi, da lui chiamate *fibrillogene*.

Riassunti rapidamente i fatti, devo accennare ad una questione che realmente si affaccia riguardo ai reperti stessi: La ramificazione dei cilindrassi rappresenta realmente un fatto di rigenerazione o non piuttosto uno sfasciamento, un fatto degenerativo?

Certamente è molto difficile lo stabilire un limite netto in un simile terreno fra fatti degenerativi e fatti rigenerativi. Ad ogni modo alcuni dei reperti che si osservano talora già dopo 24 ore (irruzione delle fibre oltre il terreno dell'antico moncone) sono certamente l'espressione di fatti rigenerativi; quanto alle ramificazioni delle fibre, pur senza voler affermare in modo assoluto che i rami risultanti da esse sono tutti destinati a svilupparsi ulteriormente diventando altrettante fibre nervose. è certo che la successione progressiva dei fatti, ben evidente in periodi successivi, e che ci porta a forme certamente rigenerative è un valido argomento a sostegno di questa opinione. Io credo si possa ritenere che vi ha, come ho descritto, un breve tratto di cilindrasse che cade in degenerazione, al di sopra immediatamente del quale hanno luogo i primi fatti rigenerativi. Il fatto stesso che i reperti in questione non si osservano mai nel tratto evidentemente in degenerazione, ma sempre al disopra di questo mi pare includa un altro argomento in favore del mio modo di vedere.

I fatti che ho esposti portano, come si può facilmente rilevare, una prova decisiva contro la teoria poligenista, anche nelle sue espressioni più temperate alla maniera di Ziegler e di Marinesco.

In questo periodo a contatto delle fibre rigenerate non esistono ancora catene cellulari, dunque esse provengono con assoluta certezza dai cilindrassi del moncone centrale, indipendentemente dall'azione di qualsiasi elemento cellulare (questo naturalmente a parte l'azione delle cellule d'origine delle fibre, dalle quali provengono).



Nella mia ultima nota ho fatto rilevare come talune fibre amidollate del moncone periferico, in seguito al taglio, anzichè degenerare rapidamente come le altre fibre, rimangono (per un certo tempo almeno) inalterate e formano alla loro estremità centrale un rigonfiamento, talora a struttura fibrillare, contenuto di solito in una massa finamente granulosa. Io ho proseguito nello studio di queste formazioni e ho potuto stabilire: che tali rigonfiamenti si formano anche all'estremità centrale di talune fibre midollate le quali sono in degenerazione; che talora esse offrono una struttura così nettamente, delicatamente fibrillare e presentano tali caratteri, da essere molto simili a taluni dei bottoni portati dalle fibre del moncone centrale; che il loro rapporto coi nuclei non è costante.

Ho voluto stabilire se le fibre amidollate, le quali costituiscono la enorme maggioranza dei rigonfiamenti in questione fossero fibre speciali, cerebro-spinali o simpatiche; ho eseguito quindi il taglio del simpatico al collo e lesioni diverse fino al taglio completo del midollo spinale; negli uni e negli altri casi ho trovato, in numero enorme, formazioni assolutamente analoghe a quelle che si trovano all'estremità centrale del moncone periferico degli ischiatici recisi.

Mi è nato il dubbio che si trattasse di fibre decorrenti a ritroso, le quali fossero munite di bottoni come le fibre germinanti dal moncone centrale; ho praticato in qualche caso due tagli, isolando un tratto del nervo: alle due estremità del tratto isolato e all'estremità centrale del tronco situato il più perifericamente ho trovato le formazioni in questione; non si tratta adunque di fibre decorrenti a ritroso.

Infine ho potuto stabilire che le fibre in questione, sebbene assai lentamente, degenerano; esse un mese dopo il taglio sono sempre completamente degenerate.

Questi ingrossamenti adunque si formano all'estremità centrale di fibre in via di degenerazione.

***

Aggiungo una parola per rispondere alle obbiezioni che nel suo recente lavoro sull'argomento Ramon y Cajal muove all'ultima nota mia (*).

Egli essenzialmente mi fa questi appunti:

Di non essere stato abbastanza reciso nelle conclusioni, probabilmente perchè non avevo proseguito le mie ricerche oltre il 20° giorno dall'operazione.

Di aver erroneamente supposto che dai *bottoni* possano partire fine fibrille.

Io posso rispondergli che non sono stato così reciso nelle conclusioni come egli lo è stato, non perchè io non avessi proseguito le mie esperienze oltre i venti giorni. Io avevo esaminato infatti già prima di pubblicare la mia nota del maggio 1905, animali sacrificati più di un anno dopo l'operazione.

Ma, mentre da una parte, quanto al meccanismo generale della rigenerazione, ero già stato abbastanza reciso nella mia prima nota e tutti i fatti che io descrivevo nella seconda erano in appoggio di quelle conclusioni, d'altra parte io non potevo come Ramon y Cajal, riguardare come definitivamente chiusa la questione della rigenerazione delle fibre nervose, avendo osservato nel moncone periferico fatti che egli non ha rilevato e che erano tali da mantenerne ancora aperto qualche lato.

Quanto alla seconda obbiezione io devo rispondere che non si tratta di una supposizione erronea, ma di una affermazione molto recisa che corrisponde ad un fatto ben dimostrabile (v. fig. 15).

(*) Mi sia lecito qui rendere omaggio alla cortesia con cui ha trattato verso di me, ultimo venuto nel campo della ricerca, l'illustre ricercatore spagnuolo, il quale, sebbene il suo lavoro, in cui erano figure analoghe alle mie, fosse già stampato, per quanto non pubblicato, quando ricevette la mia nota, ha voluto aggiungervi un *post scriptum* per citare, fra l'altro, i miei risultati.

***

Più presto che mi sarà possibile pubblicherò il lavoro dettagliato sulla questione della rigenerazione dei nervi, studiato dal punto di vista anatomico e fisiologico; fin da ora posso enunciare le conclusioni principali:

1. La questione della rigenerazione anatomica dei nervi e quella del ripristino funzionale nei territori lesi, sebbene strette da intimi e complicati rapporti, devono essere considerate come distinte e non necessariamente legate l'una all'altra.

2. In seguito a lesione della continuità di un nervo, all'estremo del moncone centrale ha luogo rapidamente una neoformazione di fibre nervose.

3. Esistono già fibre nervose rigenerate all'estremo del moncone centrale prima che si formino le catene cellulari accampate dai sostenitori della rigenerazione autogena.

4. Le fibre nervose neoformate, anche le più esili, fin dall'inizio della loro formazione, sono sempre continue.

5. La porzione estrema dei cilindrassi delle fibre tagliate in generale degenera e le giovani fibre provengono da germogli laterali o da divisioni di vecchi cilindrassi in vicinanza dell'estremo tagliato.

6. Le fibre nervose neoformate, dopo traversata la cicatrice e essersi ripetutamente divise in più rami, raggiungono il moncone periferico e lo percorrono in tutta la sua estensione.

7. La sutura nervosa, rende assai più rapido il cammino delle giovani fibre verso la periferia e più regolare il loro decorso nella cicatrice.

8. Non si formano fibre nervose se non provenienti dai monconi centrali dei nervi recisi.

9. Le fibre del moncone periferico degenerano, ma, mentre la degenerazione è rapida per talune fibre (specialmente midollate) altre possono permanere a lungo (20 giorni) inalterate e formano un rigonfiamento caratteristico alla loro estremità prossimale in corrispondenza del punto di recisione (specialmente amidollate).

10. Le nuove fibre provenienti dal moncone centrale

decorrono nel periferico fra le vecchie fibre in via di degenerazione.

11. Nei monconi periferici di nervi in rigenerazione possono trovarsi due categorie di fibre non provenienti dal moncone centrale: fibre nervose rigenerate provenienti da ramuscoli recisi nella ferita e fibre nervose normali da rami anastomotici collaterali preesistenti.

12. Lesioni anatomiche identiche possono determinare quadri diversi di lesioni fisiologiche.

13. Il ripristino funzionale non è esclusivamente e necessariamente in rapporto colla rigenerazione anatomica, in esso può avere parte importantissima l'esistenza delle vie collaterali.

14. La conduzione elettrica in un nervo reciso si ripristina prima nel moncone periferico che nella cicatrice.

15. Non è possibile dimostrare un ripristino dell'attività funzionale in nervi in cui esistano o non si sieno formati rapporti anatomici coi centri nervosi; coloro che hanno formulate affermazioni contrarie a questa hanno condotto gli esperimenti con poco rigore scientifico o hanno voluto dare alle esperienze stesse un valore che assolutamente non avevano.

16. La sutura nervosa induce un più rapido e più facilmente completo ristabilimento della funzione.

17. Nella questione del ripristino funzionale si deve tener conto dello stato dei tessuti e dei processi avvenuti in essi al momento dell'arrivo delle fibre rigenerate.

NB. — Tutte queste conclusioni, dato il materiale da me preso in considerazione, si intendono enunciate per gli animali superiori e per l'uomo.

Spiegazione delle figure.

Fig. 1. — Fibra nervosa dell'estremità del moncone centrale tre ore dopo il taglio (cane ischiatico, dilacerazione).
Obbiett. 2 mm., apoc. Zeiss. oc. 6 comp., ridotta a $^2/_3$ colla macchina da riduzione per litografia.

Fig. 2. — Caso identico al precedente.
Obb. 2 mm. apoc. oc. 6 comp., ridotto a $^2/_3$.

Fig. 3-4-5. — Fibre nervose dell'estr. monc. centr. 6 ore dopo il taglio (cane, ischiatico, dilacerazione).
Obb. 2 mm. apoc. Zeiss., oc. comp. ridotte a $^1/_2$.

Fig. 6. — Fibra nervosa dell'estremità del moncone centrale 17 ore dopo il taglio (cane, ischiatico, dilacerazione).
Obb. $^1/_{15}$ semiapoc. Koristka oc. 6. comp. ridotta a $^2/_3$.

Fig. 7. — Caso identico al precedente.
Obb. $^1/_{16}$ Leitz oc. 6. comp. ridotta a $^2/_3$.

Fig. 8-9-10-11-12. — Fibre nervose dell'estremità del moncone centrale 48 ore dopo il taglio (cane, ischiatico, dilacerazione).
Obb. 2 mm. apocr. Zeiss. oc. 6 comp. ridotte a $^1/_2$.

Fig. 13. — Fibra nervosa dell'estremità del moncone centrale 48 ore dopo il taglio (cane, ischiatico, dilacerazione).
Obb. 2 mm. apocr. Zeiss. oc. 4 comp. ridotta a $^2/_3$.

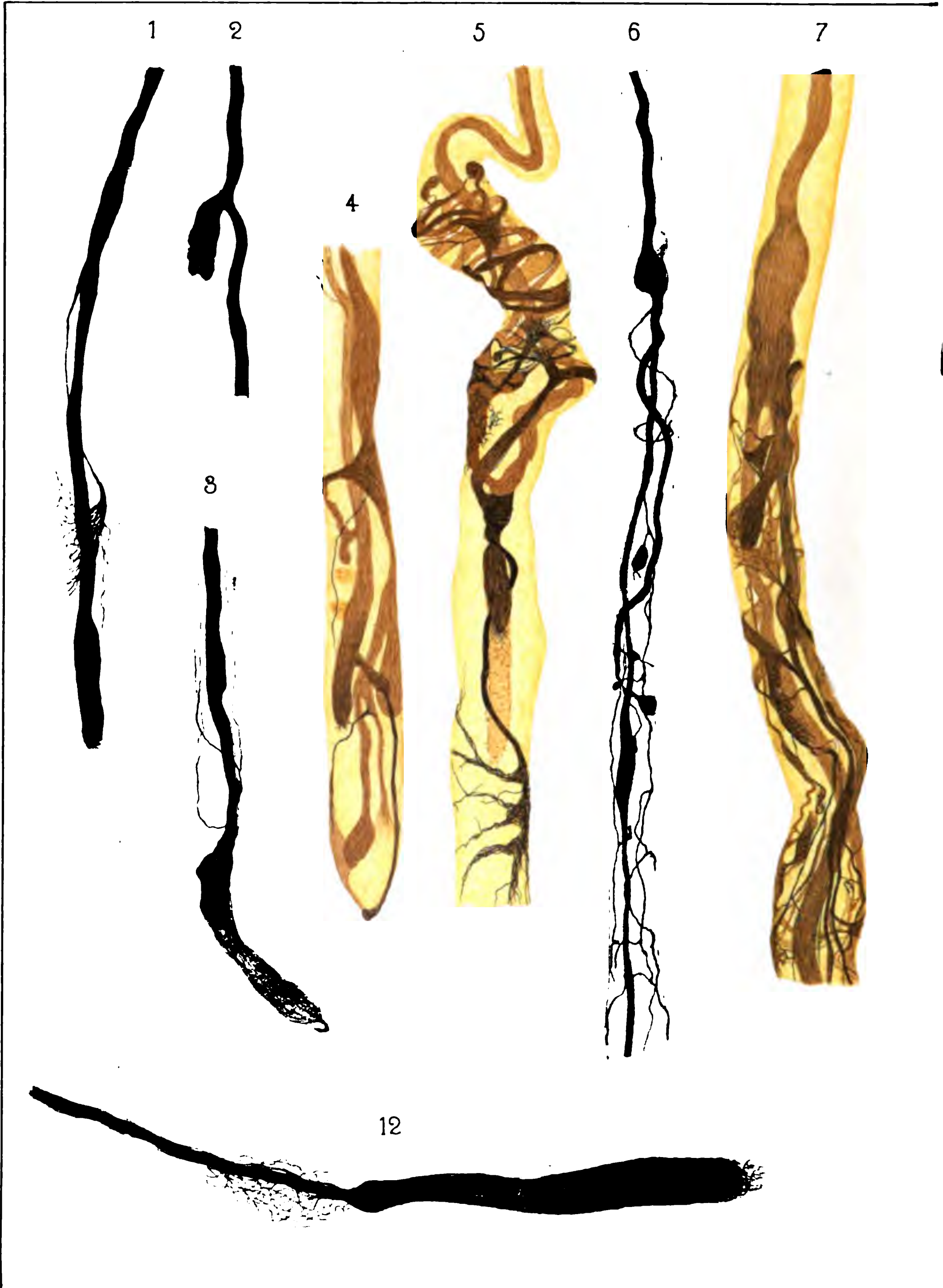
Fig. 14. — Coagulo sanguigno aderente all'estremità del moncone centrale 52 ore dopo il taglio (cane ischiatico, sezione).
Obb. 2. mm. apocr. Zeiss. oc. 4 comp.

Fig. 15. — Tessuto di cicatrice 6 giorni dopo il taglio del nervo (cane, ischiatico, dilacerazione).
Obb. 2 mm. apocr. Zeiss. oc. 4 comp.

Fig. 16. — Forma di anello nervoso nel tessuto di cicatrice 26 giorni dopo la resezione di un tratto di nervo (cane, ischiatico, sezione).
Obb. 2 mm. apocr. Zeiss, oc. 12 com. ridotto a $^2/_3$.

Fig. 17-18. — Anelli nervosi: caso identico al precedente.
Obb. 2. mm. app. Zeiss. oc. 12 comp. ridotti a $^1/_2$.

Le figure sono state disegnate colle camere chiare di Abbé-Zeiss e di Apàthy, tavolino allo stesso livello del tavolo del microscopio, lunghezza del tubo 160 mm. (Tutte le fibre nervose isolate colla dilacerazione sono state disposte nella prima tavola in modo che il centro si trova in alto e la periferia in basso o il centro a sinistra e la periferia a destra).



A Perroncito dis.

8



9



10



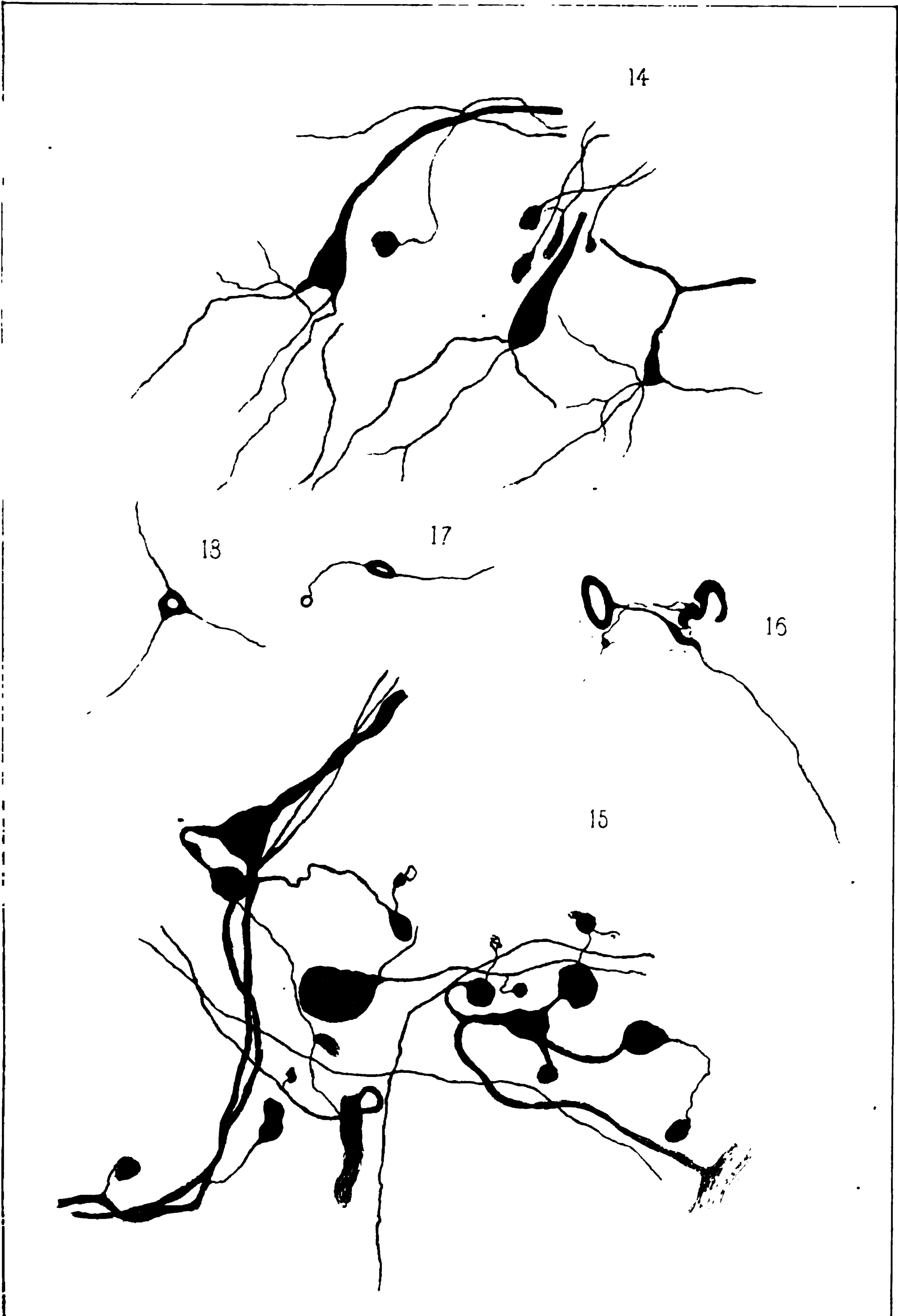
11



13



Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia



A. Perroncito dis

Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXX. N. 23.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Torino.

Prof. **Sebastiano GIOVANNINI**

RICERCHE INTORNO ALLA CORNEIFICAZIONE DEI PELI UMANI compiute colla digestione artificiale

Con una figura nel testo

A quale altezza le cellule della radice del pelo umano passano a corneificazione? Una volta iniziatasi, procede questa in modo uniforme oppure no? Ove si consultino i varî autori, ecco quanto in proposito si viene ad apprendere.

Riguardo al primo quesito, Reinke ritiene che le cellule della cuticola pilare comincino a corneificarsi nella stessa loro matrice; Giovannini, per contro, non le vede passare a corneificazione che notevolmente più in sopra, e cioè circa a metà altezza della parte superiore del collo del pelo. Nella corteccia pilare Waldeyer trova le fibrille cornee aver principio dalle cellule del bulbo, e Reinke anzi da quelle della stessa matrice; ma codeste opinioni non sono condivise da Koelliker e da von Brunn, i quali vogliono che la corneificazione delle cellule corticali s'effettui soltanto al di sopra del bulbo e a poco a poco. Per Giovannini un grado intermedio di corneificazione non vi s'inizia che a livello del limite fra parte inferiore e superiore del collo, o poco più in alto. Se poi dalla corteccia passiamo alla midolla, per lo più non troviamo intorno all'argomento che dati indeterminati.

Quanto al secondo quesito, avendo Reinke veduto colorarsi il collo del pelo e non il fusto, fu portato ad ammettere

l'esistenza in quello d'un primo grado di particolare corneificazione (procheratina), al quale spetterebbe un posto intermedio fra la parte non ancora corneificata dell'estremo inferiore della radice e quella completamente corneificata del fusto. Anche Giovannini, essendo riuscito a mettere in evidenza nel collo del pelo tre zone diversamente colorabili, le interpretò come altrettanti stati intermedii di corneificazione. D'avviso opposto si è invece il Darier, il quale recisamente afferma avere la radice pilare sino in vicinanza del bulbo la stessa struttura del fusto.

Come si vede, intorno ai due problemi quì sopra annunciati, non si possiedono al giorno d'oggi che pochi dati, talora anche discordi o incerti. Ciò essendo, e non mancando i problemi stessi di una certa importanza, ho voluto farli oggetto di studio.

Fra i varii mezzi che potevano usarsi per un tale studio, finora non ne ho sperimentato che uno solo, e cioè la digestione artificiale. Questa però appariva particolarmente adatta nel caso speciale. Infatti, riuscendo essa a dissolvere la parte non corneificata e risparmiando la restante corneificata, era dato supporre che avrebbe così permesso di raggiungere il duplice fine propostoci: di conoscere cioè con sufficiente esattezza, nella linea di separazione delle due parti, a quale altezza del pelo la corneificazione cominciava, e di penetrare l'intimo modo di comportarsi di questa.

Noterò che, per quello che riguarda i peli, la digestione artificiale figura bensì fra i varii mezzi di cui Waldeyer si servì per mettere in evidenza le fibrille cornee, e che venne pure usata da Vörner per lo studio dei granuli della midolla, ma non m'è noto sia mai stata impiegata agli scopi qui indicati.

***

Come materiale di studio si prescelse la pelle della barba, i cui peli, per la loro notevole grossezza e favorevole direzione, meglio di quelli delle altre parti del corpo potevansi ottenere convenientemente sezionati in senso longitudinale e

trasversale. Convinto da una lunga esperienza dei vantaggi offerti, per lo studio dei peli, dalla disposizione delle sezioni in serie, cercai, per quanto mi fu possibile, di riuscire a conservarla anche nella circostanza presente; il che, come si vedrà, non era al certo compito agevole.

Seguendo l'esempio di Weidenreich, provai dapprima di mettere a digerire pezzetti di pelle intera e di ridurli in sezioni soltanto dopo la digestione; ma questa maniera di procedere dovette ben presto essere abbandonata, giacchè se ovviava ad ogni difficoltà rispetto all'ordinamento in serie delle sezioni, non permetteva però di raggiungere lo scopo, essenzialissimo nel caso speciale, d'ottenere sempre la digestione completa della sostanza del pelo. E ciò valse naturalmente a persuadermi dell'assoluta necessità, riconosciuta del resto anche da altri, d'operare esclusivamente su sezioni e anche il più possibile fine.

La pelle perciò venne anzitutto fissata in alcool, il quale, com'è da molto tempo noto, e come io stesso ho potuto confermare in una serie di prove preliminari, lungi dall'ostacolare la digestione, alla guisa ad esempio dell'acido cromico e dei sali di cromo in genere, la rende anzi più facile. In seguito la si sottopose quando alla semplice inclusione in celloidina, e quando all'inclusione in celloidina e paraffina, secondo il metodo di Jordan. Quest'ultima doppia inclusione permise talvolta d'ottenere sezioni assai fine.

Per mantenere fissate in serie le sezioni durante la digestione, seguii da prima il modo assai semplice imaginato da Weidenreich: dopo averle, cioè, incollate con albume sul porta-oggetti, vi versai sopra a goccia a goccia il liquido digerente e le misi così, racchiuse in una camera umida, dentro la stufa. Ma operando in tal modo, per quante precauzioni si usassero, non si riusciva a tenere in posto e distese che una parte delle sezioni: le altre al minimo urto si contorcevano, si piegavano e finivano col distaccarsi. Trovai per questo preferibile, a seconda che s'aveva a fare con pezzi inclusi semplicemente in celloidina, o in celloidina e paraffina, di ricorrere all'uno o all'altro dei seguenti procedimenti.

Nel primo caso, dopo aver incollate le sezioni con albume

ed averle liberate dalla celloidina, collocava agli estremi del porta-oggetti due piccoli rettangoli di carta un po' spessa e resistente, vi addattava sopra un secondo porta-oggetti, legava con un filo i due vetrini per modo che non avessero più a muoversi, e li immergeva nel liquido digerente. Sebbene durante la digestione l'albume non tardasse a sciogliersi e le sezioni si rendessero per conseguenza libere, tuttavia, protette com'erano dal vetro soprastante, la maggior parte di esse, specie avendo cura di non scuoterle, non si spostava. Il punto scabroso si era quello, dopo finita la digestione, della separazione dei due vetrini, giacchè allora le sezioni correvano pericolo d'essere trascinate via dal liquido interposto, che, per quanti tentativi si facessero, non si riuscì mai ad estrarre in antecedenza; però, operando colla massima precauzione, s'otteneva non di rado che le sezioni rimanessero in parte ed eccezionalmente anche tutte in posto. A questo punto, riscaldando alquanto il porta-oggetti al di sopra d'una fiamma, si riusciva a far sì che le sezioni vi si fissassero così stabilmente da poterle poi sottoporre a tutte le ulteriori manipolazioni necessarie senza che avessero più a staccarsi.

Quanto alle sezioni di pezzi che avevano subita la doppia inclusione in celloidina e paraffina, pensai d'incollarle in serie sul porta-oggetti per mezzo del collodion, che è refrattario all'azione del liquido digerente. Per riuscire nell'intento, mentre si facevano, le sezioni s'andavano inumidendo con semplice essenza di garofani, e ciò allo scopo di renderle più facilmente piane sulla lama del microtomo; le si raccoglievano poscia l'una dopo l'altra con una striscia di carta giapponese e le si premevano sul porta-oggetti spalmato della comune miscela d'essenza di garofani e collodion. A questo modo s'ottenne talvolta che le sezioni, pur subendo l'azione della digestione al punto da esserne non di rado in parte disfatte, rimanessero ciò non ostante tutte o quasi tutte in posto.

Così, del grandissimo numero di sezioni fatte e disposte in serie, mettendo insieme quelle che coll'uno o coll'altro dei suddetti artifizii si era riusciti a conservare in posto, si raggiunse lo scopo d'avere a disposizione un materiale di studio sufficiente.

Quale liquido digerente s'usò la seguente miscela, già da Unna riconosciuta come la più adatta: pepsina gr. 0,50, acido cloridrico gr. 1, acqua gr. 100. Naturalmente, prima d'immergere le sezioni nel liquido, s'aveva cura di liberarle affatto dalla celloidina o paraffina. La digestione s'operò alla temperatura di 42° C., che si cercò di mantenere il più possibile costante. La sua durata variò nei singoli casi fra quattro ore e sei giorni. A fine di evitare lo sviluppo di muffe, oltre all'usare vasi sterilizzati, s'aggiunse al liquido un po' di cloroformio.

In genere, la digestione procedette in modo assai irregolare: mentre alle volte dopo solo quattro ore essa era già così progredita da trovarsi le sezioni disfatte in parte o anche interamente, altre volte questo risultato non lo si ottenne che dopo parecchi giorni; così pure dei vetrini stati per un tempo uguale nella miscela digerente, alcuni presentavano le sezioni più digerite di altri; anche nelle singole sezioni la digestione appariva in alcuni punti più progredita che non in altri.

Dopo digerite e lavate, le sezioni si colorarono col metodo usato da Weigert per la fibrina, e più di rado col van Gieson, col blu di metilene policromo, secondo le indicazioni di Unna, od anche semplicemente coll'ematossilina ed emallume.

* * *

Passando ora a descrivere le modificazioni indotte dalla digestione artificiale nelle varie parti del pelo, per la voluta chiarezza e precisione, sarà opportuno premettere che, seguendo la divisione stabilita in precedenti lavori, io chiamerò: « bulbo » il rigonfiamento in forma di cipolla dell'estremo inferiore della radice, il cui limite superiore corrisponde all'apice della papilla o di poco lo supera; « parte inferiore del collo » il tratto marcatamente conoide della radice immediatamente soprastante al bulbo; « parte superiore del collo » il susseguente tratto della radice contraddistinto dalla sua forma lievemente conica o cilindrica; « porzione

radicale del fusto » o anche più semplicemente « fusto » la restante porzione della radice. In quest'ultima parte il pelo subisce un ultimo assottigliamento e presenta spesso in sezione trasversale forma diversa da quella del collo.

Noterò una volta tanto che il pigmento granulare dei peli offre una resistenza considerabile alla digestione artificiale. Anche nei casi, infatti, in cui questa venne così prolungata da risultarne il disfacimento, non dico degli epitelii non corneificati ma dello stesso derma, nel bulbo e nel resto del pelo esso trovasi, se non interamente, al certo in gran parte conservato, senza che la sua apparenza e disposizione appaiano sensibilmente alterate. Perciò, ad evitare inutili ripetizioni, nell'esposizione che segue si prescinderà dal pigmento; il quale, del resto, non esiste in tutti i peli in esame, un buon numero d'essi essendo bianchi.

Fra le parti del pelo che la digestione artificiale riesce in tutti i casi a disfare interamente deve annoverarsi anzitutto il bulbo. Colorando ed esaminando le sezioni in diverso tempo, si può seguire passo passo ciò che succede nelle cellule cuticolari e corticali di questa parte: i nuclei in cariocinesi si tingono più intensamente della norma e si riducono in ammassi compatti senza più traccia alcuna di struttura filamentosa; quelli in riposo cominciano alla loro volta col presentare un contorno indeciso e la loro sostanza cromatica più fortemente colorata del solito, col raggrinzarsi e collo sformarsi; ad un dato momento, sì gli uni che gli altri dissolvonsi per modo da non residuarne più che i nucleoli; e infine anche questi spariscono. Insieme al nucleo si disfà del tutto anche il protoplasma cellulare; e così gli interi elementi del bulbo trovansi ridotti ad una poltiglia, ora affatto informe, ora dell'aspetto d'una rete irregolare, i cui vani sembrano corrispondere ai nuclei scomparsi: mai è dato scorgere in mezzo ad essa residui cellulari accennanti in qualche modo ad un principio di corneificazione. Come risulta dai ripetuti confronti da me fatti in proposito, il bulbo pilare comportasi rispetto alla digestione artificiale in modo perfettamente identico allo strato malpighiano dell'epidermide. Anche le cellule immediatamente soprastanti al bulbo, sotto

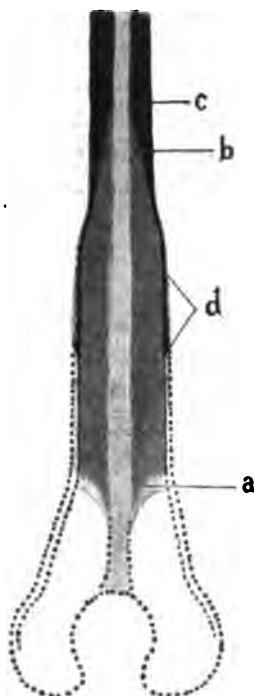
l'azione della digestione artificiale si struggono e si riducono in poltiglia. Nella corteccia la distruzione colpisce tutto al più la intera parte inferiore del collo, ma nella cuticola e nella midolla arriva, come si vedrà a suo luogo, alquanto più in alto. Malgrado la sua digestione completa, il tratto di corteccia corrispondente al bulbo e alla parte inferiore del collo d'ordinario mantiensi in posto, senza subíre alterazioni nella sua forma e larghezza; e solo eccezionalmente, mentre trovasi in totalità o in parte staccato, risulta sformato in vario modo e assottigliato così che il suo diametro trasverso riducesi, contrariamente alla norma, più piccolo di quello della stessa parte superiore del collo. Per contro, la parte di cuticola disfatta non sempre rimane in posto. È poi costante che la porzione di midolla suscettibile di digestione completa si stacchi, rimanendo così il relativo tratto di canale midollare affatto vuoto.

Comunque, ciò che quì sopra tutto importa si è di precisare il punto in cui le varie parti del pelo cominciano ad essere risparmiate dalla digestione, indicando in tal modo il loro passaggio alla corneificazione.

A questo proposito, prendendo a considerare anzitutto la corteccia, che rappresenta la parte principale del pelo, devesi notare che da principio i nuclei delle sue cellule risultano interamente disfatti dalla digestione e ridotti per conseguenza a dei vani, e che l'unica parte risparmiata si riduce alle fibrille. Al suo inizio, dunque, la corneificazione non è già estesa all'intera cellula corticale, ma a parte di essa soltanto. Ora, in base ai ripetuti esami fatti, può con sufficiente sicurezza stabilirsi che, nel più dei casi, questa corneificazione parziale s'inizia nella corteccia *all'altezza circa del confine fra parte inferiore e superiore del collo* (*a*). Sulle sezioni longitudinali meglio riuscite può vedersi che quì le fibrille cornee cominciano, in ciascun lato della corteccia, gradatamente sempre più in alto a misura che si procede dall'interno verso l'esterno: col loro estremo inferiore vengono così a disegnare, in complesso, una specie di V, corto e largo, ed a branche lievemente concave verso l'esterno.

Meno di frequente incontransi fibrille, per lo più rade ed

esili, anche un po' prima del suddetto limite, e in questo caso il principio della corneificazione riesce meno deciso e regolare che non nel precedente. Come si vede, nella corteccia il passaggio alla corneificazione non avviene sempre in un punto determinato; però il caso più comune, e che può considerarsi quasi la regola, si è che esso si compia all'altezza e nel modo per primo indicato.



Sezione longitudinale schematica d'un pelo umano, dimostrante lo stato della corneificazione quale risulta dalla digestione artificiale.
Le linee punteggiate indicano la parte non corneificata della cuticola e corteccia pilare.
a, principio della corneificazione parziale della corteccia. — *b*, suo termine. — *c*, corneificazione completa. — *d*, spazio nel quale la cuticola passa a corneificazione.

La corneificazione parziale, una volta incominciata, si mantiene di solito ***per l'intero tratto di corteccia corrispondente alla parte superiore del collo***, alla quale imparte per conseguenza un carattere affatto speciale. Del resto le fibrille cornee, a cui la corteccia stessa riducesi, per grossezza, decorso e disposizione non possono dirsi gran che differenti dall'ordinario. Da prima presentano una lieve colorazione e, siano esse a rete o altrimenti disposte, trovansi chiaramente separate; ma grado grado che si procede verso l'alto vanno assumendo una colorazione sempre più intensa, al tempo stesso che sempre più s'addensano in fasci. Sulle sezioni traversali appaiono come altrettanti punti, e nelle singole cellule, il cui contorno non ostante gli effetti della digestione conservasi talora ancora evidente, veggonsi chiaramente occupare il posto del protoplasma.

Dall'estremo superiore del collo la corneificazione parziale s'estende al fusto, dove però limitasi sempre alla parte interna della corteccia, occupandone dal basso verso l'alto una parte gradatamente sempre più ristretta, sicchè in breve vien meno (*b*). Nel fusto, dunque, essa termina bensì, come al suo cominciare, in forma di un V, ma più alto, a branche rette e rovesciato.

Solo una volta ricordo d'aver trovato un pelo canuto nel quale la corneificazione parziale, circoscritta quì pure alla parte interna della corteccia, invece di finire nel modo accennato, prolungavasi irregolarmente per un lungo tratto nella porzione radicale del fusto.

In sostanza, un tale tratto di corneificazione parziale della corteccia (*a-b*), considerato nel suo complesso, quale risulta dall'insieme delle sue sezioni, si presenta per lo più come un cilindro che termina al suo estremo superiore, e spesso anche a quello inferiore, in forma di cono più o meno regolare.

La restante porzione di corteccia, corrispondente essenzialmente al fusto (*c*), si comporta in modo affatto diverso dalla precedente. Anche nei casi in cui la digestione ne venne prolungata al punto da risultarne il disfacimento completo non dico dell'epitelio ma anche del connettivo circostante, essa non dà a vedere in alcun punto alterazioni di sorta, addimostrandosi per tal guisa ***interamente corneificata***. Considerata alla sua origine, la corneificazione completa, allo opposto di quella incompleta, compiesi prima all'esterno della corteccia, e solo per gradi guadagna verso l'alto l'intero spessore di questa, il confine fra l'una e l'altra corneificazione mantenendosi in ogni caso abbastanza brusco e regolare.

I risultati forniti dalla digestione artificiale rispetto alla cuticola pilare portano ad ammettere che essa passa a corneificazione, non già in un punto costante, ma variabile da un pelo all'altro. Supponendo la parte superiore del collo suddivisa in quattro segmenti d'uguale altezza, e cominciando a contare dal basso, secondo le osservazioni fatte, la cuticola comincia a corneificarsi ora in un punto ora nell'altro del tratto corrispondente ad un incirca al terzo dei detti segmenti (*d*); il limite della corneificazione appare in ogni modo abbastanza deciso, e diretto, come le cellule cuticolari, obliquamente dal basso verso l'alto. Del resto, la cuticola rimanente mi fu bensì dato di trovarla, nella sua parte circostante al collo, staccata e anche sconnessa ne' suoi varii strati ed elementi, ma per quanto esaminassi con cura, non mi riuscì di stabilire con sicurezza che nè quì nè più sopra essa fosse in

qualche modo alterata dalla digestione. Si dovrebbe dunque ammettere che nella cuticola non esista già, come nella corteccia, uno stadio intermedio, ma si passi bruscamente dalle cellule non ancora corneificate a quelle corneificate in ogni loro parte. Tuttavia prima d'accogliere una tale conclusione come definitiva, stante la notevole difficoltà che s'incontra nello studio delle intime alterazioni delle cellule cuticolari, ritengo necessarie ulteriori ricerche.

Venendo infine alla midolla, in alcuni dei peli sottoposti a digestione, anche di non lunga durata, se ne incontrano resti cornei quando in un punto quando nell'altro del suo tratto corrispondente presso a poco alla metà superiore della parte superiore del collo; in altri peli, per contro, il canale midollare, non si sa se per il distacco dei suoi elementi o per altra ragione, si trova affatto vuoto, non solo per tutta l'altezza del collo, ma per buon tratto ancora della porzione radicale del fusto. Naturalmente, in base a reperti così disparati, non è dato pronunziarsi con sicurezza circa l'inizio della corneificazione nelle cellule midollari.

Però l'applicazione della digestione artificiale allo studio della midolla non riuscì del tutto infruttuoso, avendo fornito un reperto degno di rilievo, quale si è quello dell'esistenza in essa di *fibrille cornee*. Queste si rinvengono con una certa frequenza, qua e là fra altri resti cellulari, nel tratto di canale midollare corrispondente a un dipresso alla metà superiore della parte superiore del collo, e talora anche per breve tratto del fusto; sulle sezioni trasversali è dato vedere che esse, mentre in alcuni punti esistono solo all'ingiro del canale midollare, per modo da lasciare nel mezzo di queste un piccolo vano rotondo o irregolare, in altri punti riempiono la cavità stessa interamente. Attorno ai vani lasciati dai nuclei distrutti, le fibrille cornee si presentano ora come una fine rete a maglie più o meno dense, ora come un gomitolo, ora, analogamente a quanto s'è osservato nella corteccia, come altrettanti punti: in fondo, esse non si differenziano gran che da quelle corticali della parte superiore del collo precedentemente accennate. Stante un sì fatto reperto, non può dunque accettarsi senza restrizioni quanto al giorno d'oggi

viene dai più ammesso, che cioè le cellule midollari presentino esclusivamente una corneificazione uniforme, quasi a mò di guscio, alla loro parte esterna, in tutto uguale a quella delle cellule dello strato corneo dell'epidermide: oltre a cellule così corneificate, in un determinato tratto del canale midollare ne esistono, come s'è visto, senza alcun dubbio anche altre a corneificazione fibrillare.

Riassumendo, i risultati forniti dalla digestione artificiale permettono una risposta ai quesiti qui posti solo rispetto alla corteccia e alla cuticola pilare. La prima passa a corneificazione per lo più al cominciare della parte superiore del collo, e la seconda a metà altezza di questa o poco più sopra. Sì l'una che l'altra non hanno in sostanza un punto di corneificazione fisso, ma variabile alquanto da un pelo all'altro. La corneificazione sembra sin da principio occupare per intero le cellule della cuticola. Nella corteccia, invece, per tutta la parte superiore del collo, e un po' anche più in alto, essa mantiensi limitata alle sole fibrille protoplasmatiche, risparmiando interamente i nuclei cellulari; e soltanto nel fusto soprastante raggiunge il suo grado ultimo e definitivo. Così la parte superiore del collo, oltrechè per la sua forma, grossezza, cromofilia, consistenza ecc., viene a differenziarsi dal fusto anche pel diverso stato di corneificazione della corteccia.

BIBLIOGRAFIA

V. Brunn A., *Archiv fur mikroskopische Anatomie und Entwick lungsgeschichte*, vol. XLIV, pag. 207, 1895.

— Handbuch der Anatomie des Menschen, herausgegeben von K. Bardeleben, vol. V, parte 1a, pag. 47, 1897.

Darier I., La pratique dermatologique, Paris, Masson et C. éditeurs, vol. I, pag. 33, 1900.

Giovannini S., *Archives de E. Van Beneden et Ch. Van Bambeke*, vol. X, pag. 609, 1890.

— *Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklunsgeschichte*, vol. XXXVI, pag. 528, 1890.

Koelliker A., Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 6a edizione, vol. I, pag. 224, 1889.

Rabl H., Handbuch der Hautkrankeiten, herausgegeben von F. Mracek, Vienna, parte 1a, pag. 64, 1897.

Reinke F., *Archiv für mikroskopische Anatomie ecc.*, vol. XXX, pag. 183, 1887.

Unna P. G., *Monatshefte für praktische Dermatologie*, vol. XXIV, pag. 1, 1897.

Vörner, H. *Dermatologische Zeitschrift*, vol. X, pag. 357, 1903.

Waldeyer W., Beiträge zur Anatomie und Embryologie als Festgabe Jacob Henle, p. 141, 1882.

Weidenreich F., *Archiv für mikroskopische Anatomie ecc.*, vol. LVI, pag. 169, 1900.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 24.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Torino
diretto dal Prof. P. Foà

Dottor **Gino BAGGIO**

Contributo sperimentale allo studio dei processi di riparazione nelle ferite della milza

Tav. XV

Gli esiti di ferite della milza, che non difficilmente si possono osservare al tavolo anatomico, e le storie cliniche, le quali riferiscono di lesioni di tessuto splenico, conseguenti a trauma, giustificano la domanda se tale tessuto sia capace di riparare alle perdite di sostanza per mezzo di una rigenerazione complessiva dei suoi elementi, vale a dire se la sostanza distrutta possa essere sostituita da altra eguale alla preesistente, o se reagisca il connettivo soltanto, dando il risultato ultimo d'una sclerosi cicatriziale.

La questione è vecchia e da parecchi autori trattata, ma io non credo inutile di riprenderla: per due ragioni. L'una: che i risultati ai quali pervennero i diversi sperimentatori, più che non concordi sono del tutto contrarî; e l'altra: che gli odierni mezzi di colorazione per gli elementi linfocitarî, danno ragione di rivedere quello che finora fu osservato.

E qui appunto credo sarà bene che, prima di esporre i metodi di ricerca da me seguiti e i risultati ottenuti, mi soffermi a ricordare in brevi parole quello che dalla bibliografia si conosce sull'argomento.

L. Mayer, nel 1878, praticò nella milza delle ferite lineari e delle escisioni cuneiformi, ed osservò che nei primi giorni

la soluzione di continuo era colmata da uno stravaso sanguigno, al quale si sostituiva in seguito del connettivo, già dopo due settimane ben visibile ai margini e framezzo al preesistente coagulo.

Foà P., in seguito ad asportazioni parziali di milza nel cane, col mezzo delle forbici, e a causticazioni prodotte sulla stessa col termocauterio, osservò nel tessuto rimanente dei globuli rossi nucleati, in grazia dei quali espresse il giudizio che la polpa splenica possa rigenerare i suoi elementi secondo il tipo embrionale.

Griffini condusse esperienze su gran numero di cani, prima da solo e poi assieme al Tizzoni, praticando escisioni cuneiformi, e concluse che la riproduzione del parenchima splenico, secondo il modo dello sviluppo embrionale, avviene costantemente, e nella massima parte a spese dell'epiploon che s'insinua nella soluzione di continuo o aderisce e manda in essa del tessuto di neoformazione. Secondo detto autore è assai probabile che anche il tessuto preesistente della milza prenda parte alla neoformazione. Ciò avverrebbe nei casi in cui mancò l'insinuazione o l'aderenza dell'epiploon.

Anche Krebsback ammise la riparazione della ferita per mezzo di un parenchima splenico perfettamente eguale all'originale.

Per contro Ceresole pervenne a risultati del tutto contrarî, escludendo assolutamente una neoformazione di parenchima splenico.

Due soli adunque degli sperimentatori che s'occuparono di tale argomento esclusero nel processo di riparazione delle ferite spleniche un'azione diretta da parte degli elementi parenchimatosi. Secondo il giudizio degli altri, non soltanto si vedrebbe ricomparire a compenso delle perdite di sostanza un tessuto del tutto eguale al preesistente, ma da qualcuno di essi si riferirebbe questa proprietà di rigenerazione, ad un organo il quale con la milza adulta non avrebbe più nessun rapporto diretto.

Dalle considerazioni suesposte emergevano chiari due concetti ai quali dovevo uniformare le mie ricerche. L'uno: di osservare quali elementi entrassero in giuoco nel processo di

riparazione della milza in seguito a lesioni traumatiche; e l'altro: di eliminare per quanto più possibile la compartecipazione di elementi che non appartenessero al tessuto splenico. A tale scopo io ledevo la milza per contusione, stringendola temporaneamente, per un certo tratto di superfice, fra le branche di una Péan: ricomponevo quindi la continuità dei tessuti muscolari e cutanei, e lasciavo gli animali a sè, per sacrificarli ed esaminarne il viscere leso ad intervalli di tempo diversi e successivi. Ottenevo così la parziale distruzione di tessuto, con la minima alterazione della capsula ed evitavo il contatto di una superfice di ferita con organi o tessuti della cavità addominale.

Operai su conigli e su cavie. Nei primi conigli raggiungevo la milza dal lato del dorso, ma in seguito (poichè durante il processo di cicatrizzazione del peritoneo parietale, la milza, che topograficamente corrispondeva alla ferita, con certa frequenza contraeva aderenze con quello) preferii praticare la laparotomia anteriore mediana. In tal modo la linea di ferita addominale rimaneva lontana dal viscere che dovevo esaminare, e mi fu possibile rinvenirlo assai spesso libero nella cavità. Non ho detto sempre; infatti la capsula, benchè leggerissimamente, subiva pur qualche lesione, ed è nota la facilità colla quale il peritoneo irritato, anche in grado minimo, reagisce proliferando, e quindi contraendo aderenze.

Posso dividere le mie esperienze in tre serie.

La prima si compone di otto conigli, operati nel modo testè descritto, asetticamente; la seconda di altri cinque conigli dei quali parlerò più avanti, e la terza di cinque cavie trattate come i conigli della prima. Gli animali della prima serie furono esaminati alla distanza di 36 ore, di 6, 10, 16, 18, 31, 45, 60 giorni dall'atto operativo; quelli della seconda a 1, 3, 10, 20, 30 giorni; e quelli della terza a 6, 13, 20, 30, 45 giorni. Fissavo le milze, appena asportate, nei liquidi di Foà, di Zencker, e in alcool; le includevo in paraffina e ne coloravo le sezioni con ematossilina ed eosina, con le soluzioni di Van Gieson e di Pappenheim: usai pure le colorazioni caratteristiche di Weigert per la fibrina e le fibre elastiche.

Le osservazioni che potei fare sono le seguenti:

I^a Serie d'animali.

1° *coniglio; esaminato 36 ore dopo l'atto operativo.* — La milza è libera nella cavità addominale. Macroscopicamente non presenta nessuna alterazione. Al microscopio si può osservare che in corrispondenza del tratto compresso la capsula è leggermente sfrangiata: in alcuni punti presenta anche delle piccole, ma complete soluzioni di continuo. I prolungamenti che da essa si dipartono sono abbastanza bene conservati. Non vi si osserva alcun fatto di reazione. Il parenchima non è uniformemente distrutto. In mezzo ad un ammasso di coaguli sanguigni e di elementi cellulari mortificati, si possono scorgere ancora dei follicoli e dei brevi tratti di polpa splenica i quali conservano discretamente la loro normale struttura. Gli spazî venosi, sia della polpa ancora conservata in mezzo al tessuto necrosato, sia di quella che non subì compressione, sono molto dilatati, e generalmente riempiti da globuli rossi. Numerose cellule pigmentifere e globulifere sono sparse per tutti i punti dell'organo.

2° *coniglio, dopo 6 giorni.* — La milza non è completamente libera. Un tessuto biancastro, estendentesi per breve tratto della sua superfice esterna (evidentemente in corrispondenza del punto che subì la compressione), la fissa alla parete addominale contro la linea di ferita. Al microscopio si constata che la capsula è alquanto ispessita. Un coagulo sanguigno estendentesi per tutto lo spessore dell'organo segna il punto di lesione.

Attorno ad esso sta una sottile zona di tessuto fibroso che centrifugamente si continua con la capsula e con gli elementi connettivali della polpa, mentre dalla superfice interna emette numerosi fibroblasti che, isolati o raccolti in fasci, penetrano nel coagulo e lo attraversano in differenti direzioni. Un altro coagulo, molto più piccolo del precedente, e non compreso nella zona sopradescritta, è completamente invaso da fibroblasti isolati, originatisi dallo stroma del parenchima. In altri punti, in tutta vicinanza di questi, elementi

connettivi di neoformazione si sono sostituiti, in parte o del tutto, a tessuto mortificato, ed una notevole vascolarizzazione ristabilisce il circolo in seno ad essi. Singoli linfociti sono sparsi fra gli elementi fibrosi di neoformazione e nel coagulo stesso. La loro presenza, secondo il mio avviso, si deve attribuire esclusivamente a condizioni meccaniche di circolo in un organo linfopoietico, come la milza: alla stessa guisa che s'interpretano i linfociti i quali appaiono, misti ai globuli rossi, entro gli spazi venosi della polpa. Un'enorme quantità di sangue riempie questi ultimi, e per tutta la superfice di sezione sono sparsi numerosi fagociti.

3° *coniglio, dopo 10 giorni.* — La milza aderisce all'ipocondrio per breve tratto della superfice esterna. Tale aderenza è dovuta ad un tessuto biancastro, il quale, limitandosi alla parte del viscere compresso, lo avvolge anche dal lato della superfice interna e del margine inferiore. Da una sezione condotta longitudinalmente sembra che questo tessuto si spinga all'interno, attraversando l'organo da parte a parte. All'esame microscopico s'avverte che la capsula non è interrotta nella sua continuità e che da essa si origina quel tessuto biancastro il quale evidentemente è dovuto ad un processo di perisplenite. In corrispondenza ad esso non esiste più parenchima, ma un insieme di elementi e di sostanze che mi farò a descrivere.

Una zona abbastanza estesa, priva di struttura, parte incolora, parte leggermente colorata in verdastro e in giallo col Pappenheim, rappresenta i resti del primitivo tessuto e coagulo necrosati. Attorno ad essa si serra un accumulo di elementi, dei quali alcuni palesano la loro natura fagocitaria, mentre altri si rivelano come veri elementi connettivi di neoformazione. Questi si spingono verso la zona necrotica con tendenza ad invaderla, dimostrando che presto la sostituiranno, cioè l'organizzeranno. Perifericamente, questo tessuto di granulazione ha assunto un aspetto fibroso e si continua col connettivo dello stroma e della capsula. Vicinissime alla zona necrotica descritta esistono altre formazioni simili ad essa, cioè piccole aree di parenchima mortificato, in alcune anche calcificato, attorniato da elementi fagocitarii

e da cellule giganti (cellule giganti da corpi estranei: le ***Fremdkörperriensenzellen*** dei tedeschi) le quali ripetono singolarmente la figura d'un sequestro. Entro gli spazi sanguigni e fra gli elementi connettivi di neoformazione abbondano le cellule pigmentifere, mentre assai di rado s'incontra qualche linfocito ad elementi plasmacellulari.

4° *coniglio, dopo 16 giorni.* — La milza aderisce con un'estremità alla parete addominale. Quella parte del viscere, che evidentemente corrisponde al tratto leso, è assai ridotta di volume e d'aspetto biancastro. Tutto il rimanente è normale. Al microscopio si riconoscono le conseguenze della perisplenite, e si può constatare la perfetta distruzione del parenchima assoggettato al trauma. Numerose cellule giganti attorno a piccole aree necrotiche e calcificate, ripetenti le configurazioni riscontrate nel caso precedente, e numerosissimi elementi fagocitarî rappresentano i resti d'un lavoro di riassorbimento che già è reso completo nel rimanente della polpa compressa. Ad essa si è ormai sostituito un giovane tessuto connettivo, i cui fibroblasti e i cui vasi sanguigni neoformati si spingono fra gli elementi distruttisi sopracennati. Uno zaffo fibroso, originatosi dalla capsula, s'approfonda tra il parenchima normale e il punto leso. Fra gli elementi fissi del connettivo non mancano alcuni mobili, ma questi sono in numero assai esiguo rispetto ai primi.

5° *coniglio, dopo 18 giorni.* — La milza è perfettamente libera. Presenta una sottile linea bianca, tendinea, la quale decorre trasversalmente sulla sua faccia esterna; una simile le corrisponde sulla faccia interna. Quella parte del viscere che è compresa fra questa linea e l'estremità supero-interna, un terzo circa, è assai,ridotta di volume. Topograficamente la macchia tendinea corrisponde al punto di strozzamento. All'esame microscopico si osserva che in detto punto la capsula, tanto alla faccia esterna che alla faccia interna della milza è ispessita notevolmente, e che da essa si diparte un prolungamento fibroso il quale attraversa il parenchima a tutto spessore. Lateralmente ad esso il tessuto splenico presenta la struttura normale. Evidentemente il tessuto fibroso non ha un'estensione la quale corrisponda all'intero tratto

di parenchima splenico contuso e distrutto, ma è assai più ridotto.

Da ciò la domanda se tale riduzione sia dovuta ad un concomitante processo riparatore da parte del parenchima, o semplicemente a sclerosi. Io credo di essere nel vero rispondendo affermativamente alla seconda parte della domanda. E a ciò sono indotto dall'impicciolimento che ha subito l'organo, e dalla mancanza di segni reattivi nel parenchima. In tutte le sezioni e per tutta l'estensione di esse si avvertono un'infinità di grandi cellule fagocitarie.

6° *coniglio, dopo 31 giorni.* — La milza è perfettamente libera nella cavità addominale. Sulla sua faccia esterna notasi una macchia tendinea cicatriziale a contorni irregolari, la quale abbraccia il margine inferiore e s'estende anche sulla faccia interna. In questo punto la capsula è retratta e l'intera milza sembra come stretta da un cingolo strozzante. Al microscopio si avverte che la capsula è quivi ispessita ed introflessa. Una zona di vero tessuto fibroso, che con essa si continua, attraversa il viscere da parte a parte. La milza sembra quasi divisa in due metà distinte. Detta zona è costituita da fasci di fibre connettive variamente intrecciantisi e da poche cellule. In essa si trovano numerosissimi fagociti e si avvertono molte sezioni di ampî vasi sanguigni. Esiste netta divisione fra questo tessuto cicatriziale e il parenchima splenico. In esso pure abbondano i fagociti.

7° *coniglio, dopo 45 giorni.* — La milza aderisce per breve tratto alla parete addominale. Quella parte di essa che è compresa fra il punto di lesione e la vicina estremità, è assai ridotta di volume. Al microscopio si riconosce, in corrispondenza della parte contusa, un notevole ispessimento della capsula; e non soltanto essa è ispessita, ma quasi introflessa. Una zona di tessuto fibroso, che da essa si diparte, attraversa il parenchima a tutto spessore. La figura che ne risulta si potrebbe uguagliare a quella del caso precedente, con la differenza che, mentre in quella la zona di connettivo è omogenea, qui invece si riscontrano, frammiste ai fasci connettivi, delle vere zolle di tessuto linfoide. Se ne ritrae l'impressione che il parenchima splenico non sia stato in questo caso distrutto

completamente per tutto il tratto compresso, e che gli elementi linfocitarî che oggi vi si osservano ne rappresentino appunto dei resti.

Non credo che si possano interpretare come il prodotto di rigenerazione del parenchima splenico che non subì il trauma, per il fatto che non si riesce a dimostrare, anche nei tagli in serie, la continuità di quelli con questo, e di più per un'altra considerazione: che, cioè, anche in quei punti dove essi si trovano raccolti in zolle di un certo volume, non ripetono la struttura normale nè della polpa nè dei follicoli, ma si palesano proprio come veri ammassi di elementi linfoidi. E' facile, per esempio, constatare attorno ad un vaso sezionato trasversalmente molti linfociti e polinucleati, ma frammisti a parecchie cellule connettive, e formanti una figura che non ricorda minimamente quella dei follicoli Malpighiani. Di più, ripeto, l'impicciolimento e la retiazione della parte, fanno escludere un processo riparatore riferibile al parenchima. Frammezzo a questo tratto, possiamo dirlo, cicatriziale, sono abbondanti gli spazi sanguigni, alcuni dei quali anche molto ampî e ripieni di globuli rossi. Anche gli spazi venosi della polpa sono ricchi di sangue, ed abbondano in ogni punto i fagociti.

8° *coniglio, dopo 60 giorni.* — La milza è libera. Come tracce della contusione presenta una leggera membranella biancastra che l'avvolge in parte, e due solchi ben evidenti, i quali decorrono trasversalmente in ciascuna delle due superfici. Nelle sezioni microscopiche longitudinali si avverte che, in corrispondenza a questi due solchi, la capsula è introflessa e fortemente ispessita. Da ambo i lati, in continuazione di essa e in relazione topografica coi predetti solchi, due sottili lamine connettivali fibrose attraversano il parenchima a tutto spessore. In seno ad esse si osservano dei vasi sanguigni, del detrito granulare e pochi elementi linfocitarî. Sono molto ridotte di volume queste due benderelle connettive, così da rassomigliare a due trabecole normali che non difficilmente arriva di osservare nel loro tragitto attraverso l'organo intero. Ma si distinguono bene da queste per il modo di continuazione con la capsula. Sembrano

dei veri zaffi fibrosi che si originino in punti simmetrici di essa e che s'approfondino nel parenchima fino ad incontrarsi. Per la loro struttura, per i rapporti e per la riduzione di volume che la milza ha subito in corrispondenza ad essi, io non esito ad interpretarli come veri prodotti cicatriziali. Nel rimanente tessuto splenico non si riscontrano i fagociti con la frequenza dei casi precedenti.

Per raccogliere in poche parole quello che risulta dalla descrizione dei singoli casi, mi sembra di poter dire che durante questa serie di esperienze, io ho assistito ad uno svolgersi di processi che rappresentano un ciclo completo. Contusione, necrosi, calcificazione, riassorbimento e sostituzione, cioè riparazione per mezzo di elementi connettivi generati dalla capsula e dalle trabecole, i quali, sclerosandosi, diedero il risultato finale della cicatrice. La riparazione da parte di elementi parenchimatosi mi sembra di poterla escludere senza alcun dubbio.

Completata questa serie di esperienze condotte asetticamente, volli riprenderne un'altra, nella quale all'azione contundente del trauma, fosse aggiunta anche una irritante. Scelsi a tale scopo un microrganismo che potesse darmi una infezione locale: per il coniglio si prestava bene il bacillo di Friedländer. Con questo, ottenuto da culture in agar di ventiquattro ore, imbrattavo le superfici di pressione della Pean e praticavo quindi la contusione come nelle esperienze precedenti. Ma non ebbi nessun segno particolare di reazione, malgrado che dall'esame, fatto per striscio, del materiale depositato sulla capsula, e del parenchima della milza di uno e tre giorni, potessi constatare la presenza del microrganismo. Piuttosto ebbi la conferma la più completa del quadro ottenuto nella serie precedente.

E allora, per controllare su altro animale quello che avevo osservato sul coniglio, ripresi sulle cavie il primo metodo di esperienze, cioè quello per semplice contusione. Il risultato complessivo finale che ottenni fu lo stesso che sui conigli, eccetto che dovei constatare un notevole torpore nella rigenerazione del tessuto. Anche nella cavia di sei giorni si può

vedere magnificamente, attorno al blocco di coaguli e sostanza necrosata, una sottile zona di fibroblasti, originatisi dalla capsula e dalle trabecole della polpa, i quali si spingono centralmente ad invadere e sostituire il tessuto mortificato. Ma in periodi più avanzati, questa genesi di elementi di sostituzione non è egualmente rigogliosa che nel coniglio. Mentre, per esempio, nel coniglio di un mese potevo già constatare una completa zona fibrosa che attraversava la milza a tutto spessore, dividendo, si può dire, il parenchima in due logge distinte, nella cavia, pure di un mese, il campo di lesione è ancora occupato in gran parte da globuli rossi. I fibroblasti che dovranno ristabilire la continuità del tessuto non hanno ancora espletato il loro compito. Ma la disposizione degli elementi dà ragione a credere che lo faranno, e le osservazioni condotte in periodi più avanzati lo confermano. Invece, senza che per questo si debba attribuire ad essa il significato d'una rigenerazione riparatrice, bisogna riconoscere all'elemento linfatico della milza della cavia una capacità di reazione superiore a quello del coniglio. E lo dimostrano i preparati, nei quali le cellule linfoidi frammiste agli elementi connettivi di riparazione sono in discreto numero.

A conclusione mi sembra di poter dire:

1° Che nel coniglio e nella cavia le lesioni della milza per contusione riparano a spese dell' elemento connettivo originatosi dalla capsula e dallo stroma.

2° Che tale processo di riparazione è assai più rapido nel coniglio che nella cavia.

3° Che in quest'ultima l'elemento linfoide reagisce più che nel coniglio.

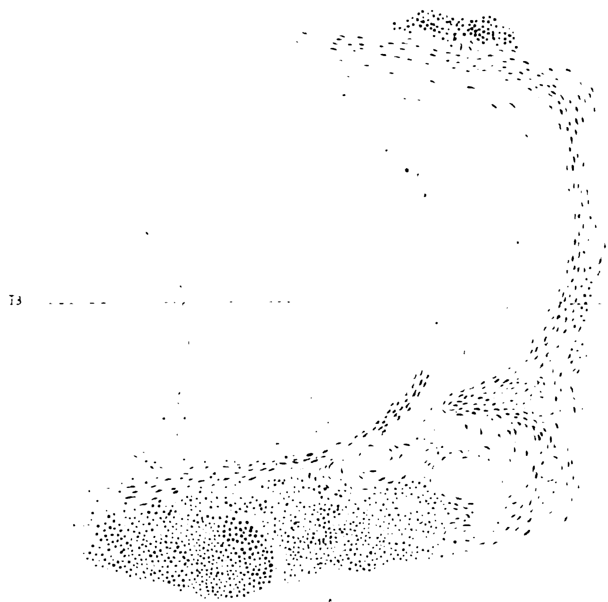


Fig 1.



Fig 3

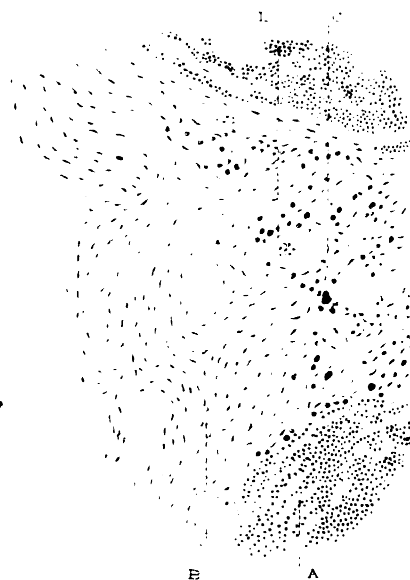


Fig 2

Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia

BIBLIOGRAFIA.

L. Mayer, Die Wunden der Milz. Leipzig 1878.
Foà P., *Lo Sperimentale*, 1883.
Griffini, Comun. prev. *Archivio p. le Sc. Mediche*, vol. VI, 1882.
Griffini e Tizzoni, *R. Acc. Lincei*, 17, 6-1883.
Krebsback P., Ueber der Regeneration der Milz. Diss. Bonn, 1889.
Ceresole G., *Ziegler's Beiträge zur path. Anat.*, B. 17. 185.
Marchand, Der Process der Wundheilung. Stuttgart, Enke 1901, p. 324.

Spiegazione delle figure.

Fig. 1. Coniglio di 6 giorni — Reichert Ingr. 65 — *A*. Parenchima normale — *B*. Coagulo sanguigno — *C*. Anello fibroso di neoformazione che circonda il coagulo.

Fig. 2. Coniglio di un mese — R. Ingr. 6 d. — *A*. Parenchima normale — *B*. Zona connettiva di riparazione. — C. Fagociti. — *D*. Spazi sanguigni.

Fig. 3. Coniglio di 10 giorni. — R. Ingr. 210 d. — *A*. Fibroblasti di neoformazione. — *B*. Deposizioni di calce. — C. Cellule giganti da corpi estranei.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXX. N. 25.

Laboratorio di Patologia generale della R. Università di Torino
(Direttore prof. B. MORPURGO)

Dott. **Raffaele GIANI**
Docente di Patologia speciale chirurgica

Contributo alla questione della infezione tubercolare ascendente dell'apparato urinario

Nella mia comunicazione preliminare su tale argomento all'ultima riunione dei Patologi italiani in Roma, io concludeva che « la mucosa vescicale, anche se in condizioni di « cronica irritazione, difficilmente ad epitelio non scontinuato « può diventar sede di attecchimento di bacilli tubercolari; « e che ad ogni modo, a deflusso orinoso continuo e completo, « l'ascesa dei germi della tubercolosi dalla vescica al rene « lungo il lume ureterale, all'infuori della via sanguigna, do- « veva ritenersi impossibile ».

Voglio ora, nel licenziare questa prima nota, dar conto più estesamente delle esperienze di allora e di altre che si successero di poi.

Ad evitare le vecchie e le nuove obiezioni che mano mano si sono fatte a tal genere di esperimenti, due cose fin da principio io mi proposi di ottenere, e cioè: una prolungata permanenza in vescica del germe tubercolare, e l'introduzione in essa di questo, in modo da evitare qualunque innesto meccanico diretto, o per lo meno mettendomi in condizioni tali da potere con tutta sicurezza stabilire ciò che era dovuto all'innesto meccanico, e ciò che, invece, spettava all'ulteriore attecchimento nelle vie urinarie del bacillo di Koch.

Ricorsi sempre per ciò al taglio cistico soprapubico, seguìto immediatamente da sutura alla Lembert, delle pareti incise: così, se il contagio si fosse stabilito durante l'atto operativo meccanicamente nel campo della ferita vescicale, ne avrei avuta dopo la riprova col trovare sviluppate primitivamente nell'ambito della cicatrice le lesioni tubercolari che si sarebbero eventualmente andate manifestando in vescica. Ed insieme a questo vantaggio, diciamo così topografico, avevo l'altro pur capitale, quello cioè di mantenere pervie le vie di scarico urinarie, e di permettere all'animale di poter mingere liberamente anche subito dopo l'atto operativo.

Come veicolo al bacillo di Koch mi servii di un tubo doppio ad incappucciamento, di celloidina, del diametro di 2 centim. per 1 centim. circa, previamente sterilizzato con l'ebullizione, bucherellato a fuoco un po' dappertutto in modo che l'orina poteva entrarvi liberamente e liberamente uscirne.

Ciascuno di tali tubi, che veniva introdotto in vescica attraverso la breccia cistica soprapubica, era caricato di quasi tutta quanta la patina di una cultura in agar-sangue o agar-glicerinato di tubercolosi di 20-25 giorni, mista ad una piccola quantità di terreno nutritivo.

La cultura adoprata era stata ricavata da conigli tubercolosi ed uccideva la cavia in venti giorni.

Esperienze (1).

Prima serie — Tre esperienze.

Coniglio	1°	maschio	pesa	kgr.	2.200
»	2°	»	»	»	2.300
»	3°	»	»	»	2.600

Cistotomia soprapubica successivamente in ciascuno dei tre conigli: immissione in vescica del tubo di celloidina ripieno di patina culturale proveniente da due culture in agar-sangue di tubercolosi.

(1) Per chiarezza e brevità ho scritto fra due parentesi tutto ciò che si riferisce alle prove di controllo eseguite.

[Iniezione nel cavo peritoneale di una cavia di una piccola quantità di materiale culturale adoperato per le esperienze di questa prima serie. La cavia muore in capo a venti giorni di tipica tubercolosi miliarica del peritoneo e degli organi endoaddominali].

Dopo 20 giorni.

I conigli hanno sempre orinato bene; l'orina è stata sanguinolenta per le prime ventiquattro ore, poi ha ripreso il suo aspetto abituale. L'esame bacterioscopico di essa è positivo per il bacillo di Koch in tutti e tre i conigli.

[Iniezione nel cellulare sottocutaneo di 2 centim.³ di orina del coniglio n. 3 in una cavia. Questa muore dopo due mesi con ulcerazione nel punto d'innesto, caseosi delle ghiandole linfatiche vicine, e numerosi noduli tubercolari nell'omento, nella milza e nel fegato].

Dopo 35 giorni.

Coniglio 1° pesa kgr. 2.270
» 2° » » 2.300

Vengono sacrificati.

Reperto macroscopico. — Perfettamente cicatrizzata la ferita laparotomica e quella cistica. Nessuna traccia di tubercolosi nè della superficie esterna della vescica, nè del peritoneo, sia viscerale che parietale, nè della milza, nè del fegato, nè dei polmoni. Di aspetto normale gli ureteri ed i reni, come i deferenti e i testicoli. Vescica quasi vuota, un po' contratta. Tubo di celloidina libero nella cavità vescicale, rivestito in parte da fiocchi di muco ed incrostato in qualche punto di sali calcarei; contiene una poltiglia semifluida informe. Muccosa vescicale un po' arrossata, tumida, non ulcerata.

Reperto microscopico. — L'esame bacterioscopico dell'orina stagnante intorno al tubo di celloidina è positivo per il bacillo di Koch La poltiglia ritrovata in esso dà all'osservazione microscopica numerosissimi bacilli tubercolari.

La vescica presenta le note caratteristiche di una infiam-

mazione diffusa, ora più ora meno accentuata, a carico della sottomucosa e della mucosa la quale è continua dappertutto. Niente per tutto quanto l'ambito vescicale, che accenni anche lontanamente a lesioni di natura tubercolare.

Normali gli ureteri, normali i reni.

[Iniezione nel cavo peritoneale di una cavia di parte del contenuto del tubo di celloidina del coniglio 1°, diluito in acqua sterile. La cavia muore dopo 30 giorni di tipica tubercolosi viscerale].

Dopo 50 giorni.

Coniglio 3° pesa kgr. 2,700. Viene sacrificato.

Reperto macroscopico. — Perfettamente cicatrizzato il taglio laparatomico e quello cistico. Nessun nodulo tubercolare nè sulla superficie esterna della vescica, nè sul peritoneo, nè negli organi endoaddominali o endotoracici. Vescica modicamente distesa da liquido: il tubo di celloidina, incrostato di sali calcarei un po' dappertutto, è ancora libero in essa e contiene poca poltiglia informe. Mucosa vescicale non molto arrossata, continua.

Reperto microscopico. — L'esame dell'orina ritrovata in vescica non lascia vedere bacilli di Koch. I preparati ottenuti invece con una ansata del contenuto del tubo di celloidina mostrano molti bacilli tubercolari ancora ben conservati.

La mucosa vescicale non è in alcun punto ulcerata; fra le sue cellule epiteliali è molto pronunziata la infiltrazione di leucociti che tendono a farsi strada verso la cavità vescicale: la sottomucosa un po' più alta che di norma è ricca di vasi ripieni tutti di sangue, e nelle sue maglie è molto viva la infiltrazione parvicellulare. — Nessuno accenno in alcun punto a lesioni specifiche tubercolari.

Ureteri e reni normali: normali pure le vescichette seminali, la prostata, i deferenti, i testicoli.

[Iniezione endoperitoneale in una cavia del contenuto del tubo di celloidina, diluito con acqua sterile. Morte dell'animale in venticinquesima giornata per tubercolosi miliarica del peritoneo].

Seconda serie. — Due esperienze.

Coniglio 4° kgr. 2.800
» 5° » 2.400

Operazione dei due animali con la medesima tecnica usata nella 1ª serie:

[Inietto nel peritoneo di una cavia una piccola quantità del materiale culturale adoprato, emulsionato con acqua sterile. La cavia muore in 22ª giornata di tubercolosi miliarica generalizzata].

Dopo 30 giorni.

Esame bacterioscopico dell'orina dei due conigli positivo per il bacillo di Koch.

[Iniezione nel sottocute di una cavia di 2 centim.³ circa di orina del coniglio 4. La cavia muore dopo due mesi e mezzo di tubercolosi diffusa, specie degli organi endoaddominali, dopo avere presentato ulcerazione tubercolare del punto d'innesto e rammollimento delle ghiandole linfatiche vicine].

Dopo 50 giorni.

Sacrifico il coniglio 4°. Pesa kg. 2.950.

Reperto macroscopico. — Nessuna traccia di tubercolosi nella cavità peritoneale e negli organi in questa contenuti. La vescica è libera da aderenze, molto distesa dall'orina; non esiste più nella sua cavità il tubo di celloidina, la mucosa vescicale è continua e di colorito roseo.

Reperto microscopico. — Nessun fatto degno di nota all'infuori di un modico grado di flogosi nella sottomucosa. Normali gli ureteri ed i reni; normali le vescichette seminali, i deferenti e i testicoli.

Dopo 50 giorni.

Sacrifico il coniglio 5°. Pesa kg. 2.000.

Reperto macroscopico. — Cicatrizzata la ferita cutanea; aderenze valide fra pareti addominali, omento e crasso con la superficie ventrale della vescica là dove era caduto il taglio cistico: numerosissimi noduli miliarici bianco-splendenti o brunicci sulla superficie ventrale della vescica, sul peritoneo viscerale, ricoprente il crasso e le anse intestinali più vicine alla vescica stessa: noduli pure numerosi nell'omento e sul mesentere, scarsi nel peritoneo parietale, specie a distanza dalla vescica. Nessun nodulo tubercolare visibile nè sulla milza, nè sui reni, nè sul fegato: niente nel cavo toracico e negli organi ivi contenuti.

Vescica modicamente distesa dal liquido; non esiste più nella cavità cistica il tubo di celloidina; la mucosa vescicale appare arrossata, tumida, però senza alcuna traccia di ulcerazione.

[Vengono fatti innesti in agar-sangue ed in agar glicerinato con pezzettini raccolti sterilmente di milza, di fegato, di reni e di polmoni. Le culture rimangono definitivamente sterili].

Reperto microscopico. — L'orlo epiteliale mucoso vescicale è dappertutto continuo ed abbastanza ben conservato; fra i diversi elementi cellulari si notano leucociti in discreto numero che tendono a raggiungere la cavità vescicale; la sottomucosa è molto alta e notevolmente iperemica: una infiltrazione parvicellulare intensa riempie le sue maglie connettivali ed invade anche la tunica muscolare, specie nelle vicinanze della cicatrice, la quale non è ancora perfettamente consolidata.

Insieme ai molti elementi d'immigrazione i quali più spesso sono isolati, talora invece si ammassano come a formare dei piccoli ascessi miliarici, si vedono qua e là, specie nella sottomucosa, gruppi di plasmacellule. Pure frequentissimi in questa, per tutta l'area cicatriziale, ed anche a qualche distanza, notansi senza ordine fino sulla sierosa ora cellule giganti libere, ora giovani tubercoli, spesso anche piccoli focolai di caseosi.

Nessun fatto degno di nota all'esame istologico dei due reni, e niente di anormale nel testicolo.

Terza serie — Quattro esperienze.

Coniglio	6	maschio	pesa	kg.	2,800
»	7	»	»	»	2,505
»	8	»	»	»	2,700
»	9	»	»	»	2,750

Operazione come nelle altre due serie in tutti e quattro i conigli, adoperando culture della stessa età e provenienti dal medesimo stipite.

[Iniezione di piccola quantità del materiale culturale adoprato nel peritoneo di una cavia.

Questa muore dopo venti giorni di gravissima tubercolosi peritoneale].

Dopo 20 giorni.

L'esame bacterioscopico dell'orina dei quattro conigli è positiva per il bacillo di Koch.

Dopo 75 giorni.

Sacrifico i conigli 6° e 7° i quali sono aumentati di circa 150 grammi ciascuno.

Reperto macroscopico. — Cicatrizzazione della ferita laparotomica e vescicale perfetta, e male riconoscibile ad occhio nudo.

Niente di notevole nel peritoneo viscerale e parietale e sugli organi intraddominali: niente a carico dei visceri toracici.

La vescica è ripiena di orina, il tubo, ancora presente in ambedue, è completamente incrostato di sali calcarei e può muoversi liberamente. La mucosa vescicale è rosea, liscia, e dappertutto continua.

Reperto microscopico. — La poca poltiglia trovata ancora nei due tubi di celloidina, esaminata microscopicamente, non lascia vedere affatto bacilli di Koch.

Niente di notevole nelle due vesciche, all'infuori di un leggerissimo grado di inspessimento della sottomucosa, nella quale insieme ad una scarsa infiltrazione leucocitaria si notano fatti lievi di proliferazione delle sue cellule fisse; l'epitelio di rivestimento è ben conservato e continuo dappertutto.

Normale l'aspetto microscopico degli ureteri e dei reni, come anche quello de' testicoli di ciascun coniglio.

Dopo 90 giorni.

Sacrifico i conigli 8° e 9°, ciascuno è aumentato di 200 grammi circa.

Nel coniglio 8° il tubo di celloidina si è fatto centro di un voluminoso calcolo ed è libero nella cavità vescicale; nell'altro non c'è più.

I pochi detriti poltacei ancora ritrovati nel tubo del coniglio 8° all'esame bacterioscopico sono negativi per il bacillo di Koch.

I reperti macro e microscopici sono del tutto simili a quelli descritti per i conigli 6° e 7°: anche in questi nessun accenno in nessun organo a lesioni che ricordino anche lontanamente quelle tubercolari.

Quarta serie — Quattro esperienze.

Coniglio	10°	maschio	kgr.	2.600
»	11°	»	»	2.000
»	12°	»	»	2.544
»	13°	»	»	2.620

L'introduzione in vescica del materiale tubercolare costituito di culture uguali e per provenienza e per età, fu eseguito con la medesima tecnica che nelle serie precedenti.

Contemporaneamente ai conigli 10° e 11°, legai definitivamente la vena renale da un lato (il sinistro).

[Una piccola quantità di cultura che servì per le esperienze ora dette è iniettata nel peritoneo di una cavia. Questa muore in diciottesima giornata con tubercolosi vescicale miliarica].

Dopo 30 giorni.

I conigli stanno tutti bene; orinano normalmente. L'esame bacterioscopico dell'orina di ciascuno lascia vedere scarsi bacilli tubercolari.

Dopo 120 giorni.

Uccido i conigli 10° e 11°; ciascuno è aumentato di peso di circa 300 grammi.

Reperto macroscopico. — Ferita addominale male riconoscibile; normali il peritoneo parietale e viscerale; vescica non aderente e molto distesa dall'orina. Niente di anormale nella sua superficie esterna, nella quale non si riconosce più l'antico taglio.

Il tubo di celloidina nel coniglio 10° è ancora in vescica, e si è fatto centro di un discreto calcolo; è libero: nell'altro coniglio non si ritrova più. La mucosa vescicale è dappertutto continua e liscia; di aspetto normale nel coniglio 11°, appena appena arrossata nel coniglio 10°.

Niente a carico delle vescichette seminali della prostata, dei deferenti e dei testicoli.

Il rene destro sembra leggermente aumentato di volume; il sinistro è più piccolo ed ha contratto qualche aderenza non molto valida coi tessuti circostanti; la sua capsula fibrosa qua e là svolgendosi strappa piccoli frammenti di parenchima renale. La corticale è più pallida, e sembra anche diminuita alquanto di volume; la midollare è bianca con riflessi madreperlacei, il suo volume sembra invariato.

[Spaccato il calcolo trovato in vescica al coniglio 10° ed esaminatone al microscopio il contenuto del tubo non fu possibile mettere in evidenza bacilli di Koch].

Reperto microscopico. — Niente di notevole nelle vescica all'infuori di un lieve grado di infiltrazione parvicellulare nella sottomucosa che è alquanto inspessita nel coniglio 10°.

Normale il rene destro; così pure il sinistro eccetto in alcuni tratti senz'ordine, nei quali un connettivo ancora ricco di cellule, che si continua direttamente con la capsula fibrosa e si affonda attraverso la corticale fino alla midollare, ha obliterato zone di parenchima renale.

Nessuna traccia di lesioni tubercolari nei due reni, nelle vescichette seminali, nel deferente, nei testicoli.

Dopo 120 giorni.

Uccido i conigli 12° e 13°; sono ciascuno aumentati di peso di circa 250 gr.

Reperto macroscopico. — Identico a quello dei conigli 10° e 11° per ciò che riguarda le pareti e la cavità addominale.

Il tubo di celloidina trasformato in un calcolo voluminoso è libero in vescica in ciascun coniglio.

Mucosa vescicale rosea, liscia, continua dappertutto.

[L'esame bacterioscopico del materiale ancora esistente nel tubo, negativo per il bacillo di Koch].

Reperto microscopico. — Non dissimile da quello indicato pei conigli 10° e 11°. Negativo completamente per ciò che fossero lesioni tubercolari sia della vescica che dei reni, come pure dell'apparato genitale.

* * *

Sono riuscito prima di tutto ad ottenere nelle esperienze, ora riferite, quelle condizioni di esperimento, che io mi era proposto in principio?

Intanto il materiale tubercolare adoprato — lo stesso sempre in ciascuna serie di esperienze — proveniva da conigli morti di tubercolosi, ed era di non dubbia virulenza, giacchè uccideva la cavia in 20 giorni. Nè tale virulenza ha accennato a diminuire, o si è spenta mano mano che ci si andava allontanando dall'inizio dell'esperimento: dopo 35 giorni (conigli 1-2) come dopo 50 giorni (coniglio 3) una piccola quantità di poltiglia rimasta nel tubo di celloidina, iniettata nella cavità peritoneale ad una cavia, era capace di condurla a morte ugualmente per tipica tubercolosi in capo a venticinque-trenta giorni.

L'esame bacterioscopico delle orine fra il ventesimo ed il trentesimo giorno di durata dell'esperimento è stato in ogni caso positivo per il bacillo di Koch, come positiva è stata la prova biologica con l'orina dei conigli trattati, ogni volta che è stata fatta in questo periodo di tempo.

I bacilli tubercolari quindi non solo erano capaci in siffatte condizioni d'ambiente di mantenere invariata la propria virulenza, ma liberamente potevano uscire dal tubo di celloidina, soffermarsi in vescica, mescolarsi con le urine, e con queste venire emessi all'esterno.

Ho detto soffermarsi in vescica, non già perchè in qualche modo fosse ostacolata la libera emissione di orina; chè i conigli potevano e subito dopo l'atto operativo ed in seguito sempre, contrarre e svuotare la loro vescica; ma perchè fra il tubo di celloidina e la mucosa che si disponeva a nicchia intorno a lui un po' di orina facilmente stagnava, formando insieme a fiocchi di muco, a qualche elemento d'immigrazione, a residui di sfaldamento epiteliale e ai sali calcarei che andavano quivi depositandosi, una specie di poltiglia semifluida nella quale il tubo stesso veniva a trovarsi continuamente adagiato e parzialmente anche immerso.

Con tale poltiglia il materiale tubercolare facilmente si mescolava mano a mano che fuoriusciva dal tubo di celloidina, nè tutto doveva essere eliminato alla prima emissione, se si pensi che nei conigli sacrificati 35 giorni dopo l'atto operativo (conigli 1-2) l'esame bacteriologico del materiale semiliquido stagnante in vescica riusciva ancora positivo per il bacillo di Koch.

Solo quattro dei miei 13 conigli riuscirono ad espellere per l'uretra al di là della ventesima giornata il tubo di celloidina (dico al di là senza poter precisare meglio, perchè l'esame bacterioscopico delle orine di tali conigli, fatto dopo 20 giorni, era riuscito positivo per il bacillo di Koch (e non avevo più oltre raccolte le orine); in tutti gli altri esso si andava piuttosto rapidamente incrostando di sali-calcarei e finiva col trasformarsi in un voluminoso calcolo, il quale colla sua presenza nella cavità vescicale manteneva la mucosa e la sottomucosa in un grado or più or meno marcato di cronica irritazione, senza dar luogo però nè ad ulcerazioni nè ad una vera e propria cistite purulenta.

Date queste condizioni di fatto, cistite cioè e calcolo, non è del tutto fuor di luogo pensare che durante il progredire dell'esperimento a quando a quando un po' di stasi orinosa

si dovesse stabilire nell'uretera o nella pelvi; stasi urinosa però facilmente superabile dal tono ureterale, nè ad ogni modo grave o prolungata tanto da provocare modificazioni nelle pareti ureterali e nel rene, capaci di essere rilevate all'autopsia.

Nonostante adunque e la virulenza dei germi adoprati e la loro prolungata permanenza in vescica, ed il corso dell'orina probabilmente non sempre ininterrotto, pure mai ho potuto constatare alcun fatto che accennasse a propagazione di bacilli di Koch in direzione ascendente lungo l'uretere fino al rene. Nel quale — si noti — se fossero giunti, almeno in due esperienze (coniglio 10-11) avrebbero trovato condizioni eccezionalmente favorevoli per il loro attecchimento.

Siffatto risultato, cioè la mancata ascesa dei bacilli tubercolari lungo l'uretere al rene, concorda completamente con quelli ottenuti a più riprese dal Baumgarten e dai suoi allievi Kraemer, Groschopf, ecc., e conferma sempre meglio ciò che il Baumgarten ne' suoi geniali lavori sperimentali sulla tubercolosi urogenitale ha sempre affermato e dimostrato, non essere possibile cioè l'ascesa dei germi tubercolari *contro corrente*. Che se è riuscito egli insieme al Kappis recentemente, legando l'uretere con un filo imbrattato di bacilli di Koch, ad ottenere prima una ureterite, poi una pielite, ed in ultimo una nefrite tubercolare, la cosa è avvenuta però — come gli autori stessi ne avvertono — in condizioni del tutto speciali; e cioè col substrato di una perfetta idronefrosi, che è quanto dire a corrente discendente completamente abolita; quindi se è vero che in condizioni speciali i bacilli tubercolari possono nell'apparato urinario seguire una *direzione ascendente* cioè quella opposta al flusso normale del liquido, rimane però sempre da dimostrarsi la propagazione loro *contro corrente*.

E a queste medesime conclusioni arrivano pure nei loro esperimenti L. Bernard e M. Salomon, Götzl — che combatte vivamente la dottrina di Guyon sulla genesi ascendente della tubercolosi dell'apparato urinario — e l'Hansen quando invece che per la via ematogena, o tracheale o sottocutanea, o intraperitoneale, ha tentato di riprodurre la nefrite tubercolare portando i bacilii di Koch direttamente in vescica.

Ma nei miei esperimenti non solo ha fatto difetto a me la ureterite e la nefrite tubercolare ascendente; anche la tubercolosi vescicale mi è mancata del tutto; pur essendo la vescica resa meno resistente dalle condizioni speciali di cronica irritazione in cui veniva mantenuta per la presenza del corpo estraneo, e più facile terreno quindi all'attecchimento dei germi.

Solo in un caso (coniglio 5°) alla autopsia si riscontrò una tubercolosi miliarica accentuatissima, ma limitata, sulla superficie ventrale della vescica, sul peritoneo parietale e sulle anse intestinali a questa più prossime. L'esame microscopico mise in evidenza lesioni tubercolari tipiche lungo tutta la linea di cicatrice e nelle parti adiacenti, lesioni più accentuate verso la sierosa e nella muscolare che non nella sottomucosa.

La mucosa era immune.

Nessun dubbio che in questo caso l'infezione tubercolare era avvenuta durante l'atto operativo nel momento di introdurre il tubo di celloidina in vescica. Parla in questo senso il modo di presentarsi e di diffondersi del processo tubercolare stesso, il quale avendo già invaso la cavità peritoneale e avendo determinati dei piccoli focolai di caseosi nella muscolare ed anche nella sottomucosa, non era riuscito per contro ad attaccare ancora la mucosa, sulla quale germi tubercolari virulenti dovevano pure venire a contatto, man mano che fuoriuscivano dal tubo di celloidina.

Feci cioè in questo coniglio, senza volerlo, un innesto meccanico di bacilli tubercolari nello spessore delle pareti vescicali, quello stesso che ha fatto dopo di proposito nelle sue esperienze il Savoré; niente di più naturale quindi che l'infezione si manifestasse in quel modo, come niente di più logico che il Savoré riuscisse rapidamente e constantemente, operando in tal guisa, a provocare la tubercolosi vescicale: avrebbe dovuto maravigliare piuttosto nell'un caso e nell'altro il contrario, perchè non c'è ragione che nella vescica le cose debbano andare altrimenti che negli altri organi o negli altri tessuti.

Ma era l'innesto *d'emblè* di materiale tubercolare nello spessore delle pareti vescicali che io voleva appunto evitare;

come a bella posta ho scartato risolutamente quello che tutta una serie di esperimentatori, quali Rosving, Hayla, Albarran, Hand, Clado, Guyon ecc. e Hansen stesso in una serie delle sue ricerche avevano fatto, e cioè la legatura assoluta del pene, che precedeva di 24 ore o seguiva di altrettante ed anco di 36 ore la introduzione in vescica dei germi tubercolari, perchè non è così a mio credere che si deve cercare di portar luce nella dibattuta questione della tubercolosi ascendente dell'apparato urinario.

Lasciando completamente da parte la questione della possibilità di ottenere sperimentalmente una nefrite tubercolare ascendente, essendomi fallita in questa prima serie di esperienze il fondamento stesso, dirò così, della ricerca, cioè la tubercolosi vescicale, su questa voglio trattenermi un momento, e sul perchè del risultato negativo dei miei esperimenti.

E prima di tutto vediamo un po' davvicino quali sono le condizioni in cui di solito si manifesta e si svolge nel campo clinico la tubercolosi vescicale.

Facendo astrazione dai casi nei quali la vescica ammala di tubercolosi primitivamente e perchè i bacilli di Koch si sono localizzati nello spessore delle sue pareti, giuntivi dal torrente circolatorio, di gran lunga più frequentemente la infezione tubercolare della vescica è preceduta o da una tubercolosi del rene o da una tubercolosi della prostata o delle vescichette seminali o dell'uretra.

Come da questi centri d'infezione arriva ordinariamente alla vescica il bacillo di Koch?

Può arrivarvi ugualmente e per la via del sangue e per continuità anatomica; ma non è siffatto meccanismo che interessa di prendere in considerazione in rapporto ai miei esperimenti; d'altro canto è esso quello di gran lunga più raro.

Da un rene in preda ad un processo tubercolare quasi continuamente con l'orina discendono lungo l'uretere e giungono in vescica i bacilli di Koch ora liberi ora misti a residui di focolai di caseosi caduti in disfacimento.

Pure dalla prostata e dalle vescichette seminali tubercolizzate il materiale infettante man mano che da loro si libera

Clinica Chirurgica Operativa della R. Università di Torino
diretta dal Prof. A. Carle

Dott. **Mario DONATI**
Assistente e libero docente di Patologia Chirurgica

EMANGIOMA CAVERNOSO DEL MUSCOLO SOLEO

Contributo alla conoscenza degli Angiomi primitivi dei muscoli striati

Tav. XVI

Ritenuti un tempo rarissimi, gli angiomi primitivi dei muscoli volontari sono stati oggetto recentemente di numerose ricerche, che hanno portato nuovi contributi anche alla conoscenza degli angiomi in generale, tuttora i più discussi, forse, fra i tumori benigni. Per questo credo utile riferire un caso di angioma primitivo del soleo, che ho avuto occasione di studiare e di operare, e che è interessante specialmente perchè si presta a trattare alcune questioni di istogenesi.

Che gli angiomi muscolari primitivi non siano così rari come un tempo si credeva, è dimostrato dal fatto che il loro numero, portato recentemente a 89 dal Coletti, ascenderebbe, secondo le mie ricerche, a circa 115. Però nel muscolo soleo non ne furono descritti che tre casi (Le Dentu; Henocque; Sutter), cosicchè la mia osservazione ha anche il pregio della rarità quanto alla sede della neoplasia.

B. Teresa, di 25 anni, nubile, tessitrice, di Torino, il 22 Dicembre 1905 mi viene inviata da un collega della Clinica Medica per una tumefazione dolorosissima del polpaccio destro, che egli sospettava causata da un ascesso profondo.

Nessuna notizia degna di nota riferisce la ragazza intorno ai

precedenti morbosi famigliari e personali; essa non ha mai sofferto malattia alcuna e dall'età di 13 anni è regolarmente mestruata. Da 10 anni attende al mestiere di tessitrice; in tale occupazione, il suo compito era stato, per circa 7 anni, di mettere in moto col piede destro il pedale di un telaio, ed in seguito di attendere ad un telaio meccanico presso il quale rimaneva in stazione eretta dieci ore al giorno. Essa dice che nei primi anni avvertiva un senso di stanchezza alla gamba destra, costretta a continuo lavoro; ma negli ultimi 3-4 anni non ha più sofferto alcun disturbo.

Un mese fa, fu colta improvvisamente da un crampo doloroso al piede destro, più accentuato in corrispondenza del secondo dito; tale dolore impediva la flessione dorsale del piede e rendeva molto difficile la deambulazione. In breve il dolore si portò dal piede al polpaccio, dove rimase localizzato specialmente alla metà laterale; al piede residuò solo qualche parestesia, in corrispondenza della parte anteriore della pianta. Da 20 giorni è apparsa nel punto più doloroso del polpaccio, circa al terzo superiore della gamba, una tumefazione assai dolente anche alla pressione; i dolori spontanei sono divenuti, oltre che trafittivi, pulsanti e hanno reso affatto impossibile la deambulazione. Secondo la paziente, la tumefazione diminuirebbe alquanto durante il riposo e aumenterebbe nella stazione eretta. La palpazione della parte provoca una sensazione di strappamento delle carni. Completa assenza di febbre; notti dormite.

Esame obbiettivo. — La ragazza non può appoggiare il piede destro per terra e perciò viene sorretta nel camminare; è magra, ma in condizioni generali buone. Normali i visceri toracici ed addominali.

In corrispondenza della metà laterale del polpaccio destro, al limite fra terzo superiore e terzo medio, si osserva una tumefazione non molto notevole, emisferica, a limiti indistinti, ricoperta da cute sana; alla palpazione essa appare elastica, non pulsante, e dà un senso non ben netto di fluttuazione profonda. Sembra che i muscoli di questa regione siano più consistenti che quelli dell'altro polpaccio. Il perone si palpa normale.

Pratico tre punture esplorative a distanza di un cm. fra loro, penetrando profondamente, senza incontrare resistenza, nello spessore dei muscoli e non estraggo che sangue venoso.

26. XII. 05. *Operazione* in morfio-cloro-narcosi. La tumefazione appare, in narcosi, meno evidente e male delimitabile. Incisione verticale lunga 10-12 cm. in corrispondenza del muscolo gemello esterno. Incisa l'aponeurosi e osservato che questo muscolo è affatto normale, lo separo per via ottusa dal m. soleo, facendone poi tenere allontanato il ventre muscolare mediante due uncini ottusi. Il soleo appare di colorito grigio-bluastro, ma non teso. Pratico

allora un'incisione esplorativa longitudinale nello spessore del muscolo e questo, oltrepassati i primi strati di fibre, si presenta occupato da un tessuto spugnoso sulla cui superficie di taglio si vedono numerosissime boccucce di varia grandezza, delle quali le più voluminose sono occupate da coaguli. mentre la maggior parte sanguinano abbondantemente; si trova inoltre, in profondità, una cavità capace di una nocciuola, riempita di coaguli e delimitata da una parete sottile, lucente, liscia, dall'aspetto di intima vasale.

Il tessuto spugnoso in parte é ben distinto dal muscolo, in parte si infiltra fra le fibre muscolari, cosicché per asportarlo debbo resecare quasi tutto il ventre laterale e parte del mediale del m. soleo. L'emorragia a nappo, proveniente dalla superficie di sezione del muscolo e da alcune boccucce vasali, fra le quali si distinguono due-tre vene dilatate, si arresta con sutura in catgut; il m. gemello si ricolloca al disopra e si pratica una sutura continua, pure in catgut, dell'aponeurosi superficiale. Sutura cutanea in seta. Bendaggio compressivo.

Il *decorso* postoperativo é regolare. La ferita guarisce per prima intenzione. Il dolore scompare e l'ammalata. quando si alza, può servirsi bene dell'arto. La paziente esce dalla clinica guarita il 16 gennaio.

Esame anatomico. — La parte del m. soleo asportata si presenta occupata da numerose cavitá di diametro vario da uno a tre mm., talora riempite da un coagulo sanguigno nerastro, le quali in alcuni punti sono così fittamente stipate, che il tessuto acquista aspetto spugnoso. Le cavitá sembrano qui separate fra loro solo da sottili setti fibrosi e talora anche da pallide fibre muscolari. Perifericamente alla porzione spugnosa, si vedono cavitá sparse, che separano fascetti muscolari di 2-3 mm. di spessore. Inoltre si vedono 3-4 spazi, ampi 1[2 cm., tappezzati da una parete sottile, rosea, lucente, simile a parete di vena. Le fibre muscolari sono rosso-giallastre e in alcuni punti brunastre, come ecchimotiche.

Fissazione di frammenti in alcool e nei liquidi di Zencker, di Müller e di Flemming.

Esame microscopico. — Per le ricerche microscopiche ho eseguito sezioni, in parte in serie, di tutti i frammenti; ho ottenuto i risultati più interessanti con la colorazione del V. Gieson e con quella del Weigert per le fibre elastiche.

A piccolo ingrandimento si osserva che i fasci di fibre muscolari striate sono più o meno dissociati da cavitá a contenuto sanguigno, che talora sono insieme raggruppate così da formare un tessuto cavernoso, e altre volte sono interposte a piccoli gruppi fra singole fibre o fra fascetti di fibre muscolari; le accompagna una più o meno abbondante proliferazione di tessuto connettivo.

Nelle sezioni di taluni frammenti manca ogni traccia di fibre muscolari striate.

Le cavità a contenuto sanguigno hanno dimensioni e forma molto varie; talune hanno persino 3-5 mm. di diametro, mentre altre sono così piccole da potersi distinguere solo coi forti ingrandimenti; hanno forma rotondeggiante od allungata, ma contorni di solito irregolari, sinuosi. Il contenuto è costituito da globuli rossi di forma e volume normale e da globuli bianchi, ora sparsi, ora a piccoli gruppi, addossati o no alle pareti e sempre in rapporto numerico con gli eritrociti, come nel sangue normale. Molte delle cavità più ampie sono poi occupate, più o meno parzialmente, da masse trombotiche spesso in via di organizzazione: in questo caso, si vede da un tratto variamente esteso della parete partire una neoformazione connettiva ricca di capillari, che talora sostituisce quasi completamente il trombo. In tutte le masse trombotiche l'organizzazione è recente, e col metodo Weigert si mettono talora in evidenza dei filamenti di fibrina. Nello spessore delle più voluminose masse trombotiche organizzate possono decorrere vasi arteriosi con tunica media notevolmente ipertrofica e lume molto ristretto.

La parete delle cavità sanguigne ha struttura diversa secondo i casi. Talune cavità rappresentano evidentemente vasi capillari più o meno ectasici, alla cui parete endoteliale alcune volte si aggiunge una sottile tonaca connettiva; altre hanno parete costituita anche da fibre muscolari liscie, adagiate direttamente sull'endotelio o separate da questo mediante esili fibre connettive.

Frequentemente il tessuto è formato da un insieme di lacune a pareti connettive rivestite di uno strato di cellule endoteliali (fig. 1 e 2), nel cui interno si vedono spesso dei setti connettivi, di regola assai sottili e più o meno lunghi, rivestiti di endotelio, che le suddividono in logge incomplete. Da un setto può a sua volta derivare un prolungamento secondario, sia a guisa di breve gettone endoteliale, sia costituito da uno scheletro connettivale rivestito di endotelio.

In alcune ampie cavità le cellule endoteliali sono voluminose e disposte in uno o due strati; nello spessore della parete si vedono delle sezioni di vasi, fra i quali alcune piccole arterie con tonaca muscolare notevolmente ispessita e piccolo lume, la cui media ipertrofica ho visto talora continuarsi con un fascio più o meno cospicuo di fibre muscolari liscie, che si protende circolarmente nello spessore della parete connettiva della cavità in vicinanza del rivestimento endoteliale (fig. 3). In tal guisa la cavità stessa acquista una tonaca muscolare discontinua e di spessore variabile; discontinua, perchè i fasci muscolari lisci partono da due-tre vasetti arteriosi sparsi e non arrivano a congiungersi; di

spessore variabile, perchè i fasci stessi sono tanto meno cospicui, quanto più ci si allontana dal vaso dal quale sembrano originare.

Inoltre, nella parete di vasi venosi (riconoscibili facilmente come tali per la disposizione delle fibre elastiche) si riscontrano vasa vasorum capillari, il cui lume talora comunica con quello della vena (fig. 2). In altri casi, esiste una comunicazione capillare fra il lume di un'ampia cavità venosa e quello di una cavità a parete semplicemente endoteliale (fig. 1, in alto); non solo, ma codeste ampie vene possono essere in rapporto di così immediata vicinanza con un gruppo di spazi cavernosi, che il connettivo costituente l'avventizia delle grandi cavità appare continuo con quello che delimita le cavità sanguigne periferiche (fig. 1).

Si trovano poi numerosi spazi sanguigni contigui, nelle cui pareti si ha notevole quantità di fibre muscolari liscie (fig. 4). Le fibre liscie, del resto, non si trovano solo nelle pareti di cavità sanguigne, ma se ne osservano fascetti sparsi nel connettivo, per quanto di solito in vicinanza di vasi; esse possono anche costituire, irregolarmente commiste a connettivo, dei gettoni sporgenti nel lume a guisa di clave (fig. 2).

Con la colorazione del Weigert si osservano numerose fibre elastiche nella parete degli spazi sanguigni. In quelli più ampi, a parete muscolare ben sviluppata, se ne trovano alcune sottili nello spessore della muscolare; ma essenzialmente le fibre elastiche si riscontrano nell'avventizia, in corrispondenza della quale formano intrecci di regola assai fitti: le une, più voluminose e pressochè rettilinee, hanno direzione circolare; le altre, più sottili e brevi e più numerose, sono fortemente ondulate e dirette in vario senso. Alcuni vasi hanno una parete elastica sviluppatissima, dalla quale si dipartono fibre che si perdono nel connettivo circostante.

Nei tratti a struttura cavernosa, non esistono fibre elastiche nelle pareti delle cavità sanguigne, eccezione fatta di quelle che sono contigue a vasi venosi. La colorazione delle fibre elastiche serve anzi assai bene, in questi casi, a mettere in rilievo il rapporto intimo che giá ho descritto fra l'avventizia di queste ampie cavitá e la parete degli spazi cavernosi finitimi (fig. 1).

Anche intorno a capillari dilatati posti fra le fibre muscolari striate si possono spesso mettere in evidenza sottili fibre elastiche: in questi capillari l'endotelio è costituito da cellule voluminose. e intorno ai più ampi si riscontrano frequentemente cellule rotonde.

Le fibre muscolari striate, che possono trovarsi isolate o a piccoli fascetti fra gruppi di cavità sanguigne, di regola non subiscono apprezzabili alterazioni di struttura, ma a volte sono atrofiche, assottigliate, senza striatura trasversale evidente; si trovano anche resti di fibre striate in forma di piccoli blocchi di sostanza omogenea, eosinofila, circondati da 3-4 nuclei rotondeggianti.

Il tessuto connettivo ha notevole importanza. Fra le cavità sanguigne è di solito piuttosto lasso e povero di cellule; ma si osservano anche tratti abbastanza estesi di connettivo giovane, nel quale, oltre a fibroblasti, si possono trovare cellule rotonde, cellule pigmentifere e, specialmente attorno a vasi, gruppi di plasmacellule. Le cellule connettive si riscontrano talora in cariocinesi. Fra i fasci muscolari striati, in alcuni punti si nota un semplice ispessimento del perimisio interno; oppure un'abbondante neoformazione connettiva accompagna i capillari dilatati, contribuendo a dissociare le fibre muscolari e, quindi, alla loro atrofia.

Oltre ai capillari, nel connettivo esistono vasi arteriosi con parete muscolare notevolmente ispessita, cellule endoteliali voluminose, lume ristretto.

Qualche volta attorno ai vasi si trovano cumuli di cellule rotonde, fra le quali, anche con la colorazione del Van Gieson, resta dubbio se esista, almeno in certi punti, una trama connettiva.

Infine, nei più grandi setti intermuscolari, si osserva tessuto adiposo, e connettivo lasso con numerosi vasi venosi ed arteriosi, questi ultimi a tunica media di notevole spessore.

Nel caso studiato si tratta dunque di un emoangioma cavernoso, non circoscritto, primitivo del muscolo soleo, il quale aveva dato luogo ad una sintomatologia oscura, imponente soprattutto per la vivissima dolorabilità e la conseguente assoluta impotenza funzionale dell'arto affetto.

Sebbene sia così rara la localizzazione nel soleo, la *sede* più frequente degli angiomi muscolari è senza dubbio la muscolatura delle estremità inferiori; inoltre nella grandissima maggioranza dei casi, come anche nella mia osservazione, tali angiomi si riscontrano in individui giovani, senza però che esista prevalenza nell'uno o nell'altro sesso.

È stato discusso, in rapporto all'*eziologia*, se si tratta di tumori congeniti o no; e qualche volta, in casi di angiomi di muscoli superficiali che davano luogo a tumefazioni già rilevate alla nascita, è stato possibile provare direttamente l'origine congenita, che è così facilmente riconoscibile per gli angiomi della cute, della lingua, ecc. Origine congenita può essere ammessa inoltre nei casi in cui si osserva la concomitanza con angiomi della cute e del sottocutaneo, che datano dalla nascita (osservo che nella ragazza da me ope-

rata non esistevano angiomi cutanei). Quanto agli altri casi, il fatto della grande prevalenza degli angiomi muscolari nei giovani, e bene spesso in individui a sviluppo non completo, appoggierebbe pure l'ipotesi di tale origine.

D'altra parte, in un certo numero di osservazioni si trova che un trauma ha colpito il paziente nel punto dove, talora anche molti anni dopo, è sorto il tumore; nè può essere considerata come un fatto accidentale la già notata prevalenza degli angiomi muscolari negli arti e soprattutto in quelli inferiori. Nel caso da me studiato ad es., non può sfuggire il nesso che vi è fra l'esagerato uso della gamba destra e l'insorgere dell'affezione. Tanto più degno di nota è questo caso, se si pensa che la ragazza è stata obbligata per anni ed anni a compiere un movimento ritmico e faticoso con la gamba destra, che ne rimaneva stanca. Dovremo noi pensare, anzichè all'origine congenita, ad una primitiva alterazione di vasi preesistenti, alla quale sarebbe seguita in secondo tempo la neoformazione angiomatosa propriamente detta? Il reperto di vasi ad ampio lume col carattere di vene ectasiche ed i rapporti, sui quali dovrò insistere, fra talune di codeste ampie cavità venose ed il tessuto cavernoso del tumore, rendono verosimile l'ipotesi; ed il tumore, nel caso descritto, potrebbe essere interpretato come una speciale reazione del sistema vascolare, in soggetto predisposto, all'azione prolungata di una causa esterna.

Clinicamente il caso si presentava molto dubbio. Assai probabilmente l'evoluzione dell'angioma era già progredita, quando improvvisamente insorsero i vivissimi dolori, dapprima al piede, poi localizzati nella sede del tumore. Che i sintomi di un angioma muscolare inizino improvvisamente con acuti dolori, è eccezionale (Bajardi: angioma del flessore comune delle dita del piede; Viannay, Auvray, Hardoüin: angiomi del quadricipite femorale); più frequente, specialmente negli angiomi degli arti, è che dolori più o meno vivi, spontanei o provocabili, si manifestino a un certo momento dopo la comparsa di una tumefazione.

La compressione di un tronco nervoso, più raramente la

diffusione ad esso del tumore (Riethus), spiega talora questo sintomo; ma a volte non si può dare la dimostrazione diretta della causa, come ad es. nel mio caso, nel quale non mi fu possibile scoprire nè all'atto operativo, nè all'esame anatomico del tumore alcun ramo nervoso. È probabile tuttavia che il dolore fosse dovuto a compressione del nervo tibiale posteriore.

La sede profonda del tumore e la notevolissima dolorabilità alla pressione impedivano di apprezzare, nel caso stesso, particolarità cliniche importanti. Come nella maggior parte degli angiomi muscolari, il tumore non era circoscritto, e quindi non se ne potevano rilevar bene i limiti; le variazioni di volume secondo la posizione e lo stato di maggiore o minor riposo, asserite dalla paziente, erano apparse insignificanti; d'altra parte, la consistenza elastica, il senso indistinto di profonda fluttuazione avrebbero potuto far pensare ad un ascesso profondo o ad un tumore di natura sarcomatosa. Ma il perone normale e indolente alla pressione, l'assenza di febbre e il decorso escludevano l'idea dell'ascesso; e questo doveva essere escluso a maggior ragione in seguito al risultato della puntura esplorativa. L'aver estratto sangue non contrastava invece all'idea del sarcoma, tanto più che l'affezione pareva datasse da poco tempo e che bene spesso i sarcomi sorti dalle fascie o dalle ossa degli arti inferiori sono dolorosissimi; l'età della paziente era un altro argomento in favore di questa diagnosi, che fu infatti emessa in via di probabilità.

Certamente con un esame accurato in narcosi, abolita la viva reazione dolorifica, si sarebbe potuto escludere il sarcoma e pensare ad un tumore vascolare, come appunto avvenne al momento dell'operazione, allorchè si vide, nell'accingersi a praticare l'incisione cutanea, la diminuzione notevole di volume.

Per tumori circoscritti, lo scambio di un angioma muscolare con un sarcoma fu del resto fatto, come nota il Bajardi, da Bonnet e da Steele in casi d'angiomi del quadricipite femorale, e, più recentemente, fu fatto anche da Reclus e Magitot in un caso di angioma diffuso del gran dorsale. Se-

condo il Bajardi, l'errore non sarebbe possibile che per dati anamnestici inesatti, considerata la lentezza del corso degli angiomi di fronte alla rapidità con cui sogliono crescere i sarcomi; però il mio caso e quello di Reclus e Magitot dimostrano che angiomi muscolari possono dare in breve tempo una così imponente sintomatologia, da poter anche essere confusi con sarcomi.

Siccome poi negli angiomi dei muscoli è frequente la mancanza di comprimibilità (spesso per la presenza di trombi, fleboliti ecc.), non è difficile lo scambio con altri tumori, specialmente con lipomi.

Anatomo-patologicamente all'atto operativo non osservai particolarità notevoli: il colorito bluastro della superficie del muscolo, gli intimi rapporti delle fibre muscolari col tessuto angiomatoso, così da essere necessaria la resezione di una parte di muscolo per asportare il tumore, sono infatti reperti frequenti. Non ho potuto vedere alcun rapporto del tumore con vasi o nervi importanti, come occorse a taluni operatori, ma ho distinte chiaramente alcune vene molto dilatate, disseminate nel tumore, e boccucce di vene ectasiche ho visto sulla superficie di sezione dei monconi muscolari. Questo reperto è degno di nota perchè, strano a dirsi, finora è stata portata assai poco l'attenzione sui rapporti degli angiomi coi tronchi vasali, e soprattutto poi perchè sarebbero eccezionali i rapporti con vene. Solo il Pilzer, in un caso di esteso angioma cavernoso della coscia e della gamba, occupante però, oltre che la muscolatura, anche la cute, vide un tronco vasale voluminoso, che dalla vena femorale si portava ai nodi vicini del tumore. Gli altri pochi autori che trattano di questi rapporti notano l'assenza di vasi venosi. Così ad es. il Bajardi, in un caso di angioma misto del lungo flessore delle dita del piede, trovò il tumore aderente all'arteria ed al nervo tibiali posteriori, ma non vide traccia di vene tibiali posteriori; il Ritschl, in uno dei suoi due casi descritti come emato-linfo-angiomi, trovò l'arteria ulnare così intimamente circondata dal tessuto del neoplasma, da doverla resecare per 8 cm., e nell'altro dovette praticare la legatura

di numerosi vasi afferenti. Riethus, nel suo caso di angioma diffuso ai muscoli della gamba e del piede (m. flexor hallucis longus; m. tibialis post.; m. plantaris ecc.). riconobbe sull'arto amputato l'arteria peronea e due lumi più ampi a forma di fessura, rappresentanti verosimilmente le vene corrispondenti; isolò pure l'arteria tibiale posteriore, ma al posto delle vene satelliti trovò solo tessuto del tumore, e non lumi vasali; così pure non ritrovò con sicurezza le vene plantari.

Tali constatazioni mi sembrano importanti per le questioni di patogenesi.

Quanto al *reperto macroscopico* del tumore esportato, mi limiterò a far notare la mancanza assoluta di fleboliti, concrezioni non rare a riscontrarsi negli angiomi muscolari, la cui genesi è stata accuratamente studiata e chiarita dal Cornil e dal Bajardi.

Secondo il *reperto microscopico*, si distinguono generalmente gli angiomi in semplici e cavernosi. L'angioma simplex sarebbe un tumore costituito essenzialmente da capillari neoformati, più o meno dilatati; e solo in questo senso l'intende, ad es., il Borst. Muscatello però ha descritto nei muscoli, oltre all'angioma capillare, che può talora assumere carattere prolifero, anche angiomi arteriosi e angiomi venosi. Negli arteriosi, alla produzione di nuovi vasi e all'ispessimento delle pareti arteriose si può aggiungere una neoformazione cospicua di fibre muscolari, specialmente nella parete arteriosa, ma anche, secondariamente, intorno ai vecchi e nuovi capillari e nel connettivo interstiziale; negli angiomi venosi, la neoformazione di vasi è unita a una dilatazione delle vene, con atrofia delle loro pareti, trombosi e presenza di fleboliti. Così pure, come angioma venoso potrebbe intendersi il caso di Shaw (m. serratus magnus e latissimus dorsi). Il Bajardi descrive un caso che definisce angioma misto capillare-arterioso-cavernoso del lungo flessore della dita del piede, e un angioma cavernoso-arterioso del massetere.

L'Anzilotti, a proposito di un emoangioma della plica semilunare costituito da vasi di grosso calibro con enorme sviluppo della tunica muscolare, mediante colorazione delle fibre elastiche avendo assodato che tali vasi, contrariamente alle ap-

parenze, non erano arteriosi, crede di dover fare molte riserve nell'accettare la nomenclatura di « angioma arterioso »; egli osserva con ragione che, non essendo stata fatta nei casi descritti come tali la colorazione delle fibre elastiche, fino a che non sia dimostrato avere l'elemento elastico una disposizione uguale a quella che si ha nelle arterie, cioè costituire almeno una limitante interna, non si può parlare con sicurezza di vasi arteriosi, ma piuttosto è fondata l'ipotesi che possa trattarsi di vene a tipo propulsivo.

Io mi associo alle considerazioni dell'Anzilotti, giacchè nei miei preparati non si sarebbe potuto distinguere la natura arteriosa o venosa di molti vasi con muscolare notevolmente sviluppata, senza la colorazione delle fibre elastiche. Però, recentemente, il Sutter ha descritto un tumore teleangectasico dei muscoli dell'eminenza tenare, costituito da capillari e arterie (colorazione delle fibre elastiche).

Il Borst, come ho detto, fa invece riserve sull'esistenza di angiomi arteriosi e venosi, che egli non ha mai visto, e ritiene che si tratti per lo più di scambio con neoformazioni fibrose con notevole proliferazione dei vasi sanguigni (fibroma teleangectaticum), pur concedendo che negli angiomi capillari proliferi i più vecchi capillari possono, per ulteriore sviluppo, trasformarsi in piccoli vasi arteriosi.

Checchè ne sia, anche ammesso che esistano angiomi semplici venosi o arteriosi, è certo che essi costituiscono reperti rari, e che nei muscoli la varietà più frequente di angioma è quella cavernosa. Ho voluto però accennare ampiamente alla questione, poichè nel caso da me descritto la presenza di cavità ampie, rappresentanti vene dilatate (con muscolare proliferata o no), è tutt'altro che infrequente; ma non credo che tale reperto autorizzi a parlare di angioma misto cavernoso-venoso, sembrandomi facile dimostrare che le ampie cavità venose, pur avendo importanza nel determinare la struttura generale del tumore (abbiamo visto con qual frequenza le vene manchino nei dintorni degli angiomi muscolari, appunto perchè le vene entrano a far parte del tumore), sono preformate, rappresentano cioè vene preesistenti. Infatti, non è dubbio che tali cavità comunicavano con le vene ectasiche, le cui sezioni

si vedevano all'atto operativo sulla superficie di taglio dei monconi muscolari; aggiungo che nell'asportare il tumore ho potuto fino a un certo punto seguire queste vene nell'interno del tumore stesso, sorprendendole in vari punti del loro decorso. Inoltre molte di esse erano occupate da trombi totali o parietali in via di organizzazione, mentre nelle cavità del cavernoma questi trombi mancavano assolutamente; infine, il numero, la disposizione ed il volume delle fibre elastiche nelle loro pareti dimostrano che non si tratta di vasi di recente formazione.

Nel caso d'angioma venoso del Muscatello, del resto, l'elemento neoformativo era così insignificante in confronto alla dilatazione vasale, che, data l'abbondanza del connettivo interstiziale e l'atrofia delle pareti delle vene più ampie, è logico pensare col Borst che si trattasse piuttosto di fibroma cavernoso o flebectasico.

Volendo ora brevemente discutere le particolarità di struttura del mio tumore, comincerò dall'osservare che il rivestimento endoteliale delle cavità sanguigne in certi punti può apparire discontinuo; cosicchè, là dove la parete connettiva è molto sottile sembra che il sangue sia a contatto diretto con le fibre muscolari. Non insisterei su tali reperti, che si debbono senza dubbio a maltrattamenti, sia durante l'estirpazione del tumore, sia nel maneggio delle sezioni, se il Ritschl non li avesse considerati, evidentemente a torto, come una particolarità di struttura dell'angioma.

Notevole importanza ha l'iperplasia delle fibre muscolari liscie, che si riscontra nella parete di numerose cavità, in quella di molti vasi sparsi nel tessuto del tumore e nel connettivo interstiziale: la parete muscolare di lacune vicine può finire col confondersi, in modo che fessure e cavità vascolari si trovino nel seno di un tessuto prevalentemente costituito da fibre muscolari lisce, come in un mioma.

Anche il Muscatello, nel caso descritto come angioma arterioso, ha osservato una grande proliferazione di fibre muscolari liscie, sia nelle diverse tonache delle arterie, sia nel connettivo interstiziale; fatto questo che è stato descritto anche in angiomi cutanei (Brigidi e Marcacci) come de-

rivante dagli elementi muscolari dei vasi. Come il Muscatello fa osservare, tale interpretazione può restare dubbia in angiomi della cute dove la produzione muscolare potrebbe derivare da altri germi muscolari; ma nei casi in parola (e oltre al mio e a quello del Muscatello potrei citarne analoghi di Bajardi, Honsell, Strauch, Sutter, Riethus ecc.), è certo che la proliferazione è in rapporto con la tunica media dei vasi. — Nella mia osservazione prendono parte alla proliferazione tanto pareti di vene, come quelle di arterie.

Un'altra questione importante riguarda l'origine dei setti connettivi rivestiti di endotelio e generalmente privi di fibre elastiche, che si trovano nell'interno delle cavità sanguigne. La maggior parte degli autori ammette che questi setti dipendano da distruzione parziale del connettivo che separa le diverse cavità, in seguito ad aumento di pressione sanguigna; io però mi associo all'idea espressa da Riethus a proposito dei suoi casi, che cioè i setti debbano la loro formazione, almeno in parte, non ad atrofia del tessuto interstiziale, ma ad una proliferazione degli elementi parietali degli spazi cavernosi.

A questa interpretazione, più che lo spessore maggiore o minore dei setti secondo lo spessore del connettivo della parete, mi sembra induca il comportamento delle fibre elastiche, la cui mancanza nei setti indica che la neoformazione connettivo-endoteliale non è stata seguita da quella delle fibre elastiche.

Si possono invece ritenere dovuti ad atrofia della parete originaria delle cavità cavernose i setti nei quali si mettono in evidenza fibre elastiche (Riethus). Anche il reperto, pur non frequente, di brevi gettoni costituiti da solo endotelio, sebbene non mi sia riuscito di scoprirvi figure cariocinetiche, fa propendere per l'ipotesi di una neoformazione dei setti.

Senza dunque escludere che una parte dei setti derivi da fenomeni di atrofia, essi avrebbero la stessa origine delle cavità cavernose, cioè sarebbero neoformati.

Ma qual'è il modo di formazione delle cavità sanguigne? Se si considerano i rapporti di vicinanza che hanno alcuni gruppi di spazi cavernosi con la parete di vasi e special-

mente di vene, le comunicazioni fra lumi di vene e lacune sanguigne per mezzo di capillari più o meno dilatati, il continuarsi delle fibre elastiche di pareti venose nel connettivo interposto fra le lacune, quasi queste fossero situate parzialmente nell'avventizia del vaso, si deve ammettere che la neoformazione delle cavità sanguigne procede, almeno in parte, dai vasa vasorum. Nel processo neoformativo del cavernoma, i setti, completandosi, darebbero luogo alla formazione di nuove cavità.

L'origine del tessuto cavernoso dai vasa vasorum è stata ammessa recentemente da Riethus, che dà figure molto simili a certi quadri da me osservati; ed anche Reclus e Magitot sottoscrivono a questa idea, sebbene essi si basino soltanto sopra un rapporto di vicinanza fra un'arteriola di medio calibro ed una lacuna vicina, la quale ne era separata da un semplice nastro connettivo concentrico che sembrava far parte integrante della parete vasale ispessita. Questo reperto, a quel che sembra esaminando la corrispondente figura, non è però molto convincente.

Una proliferazione dei vasa vasorum è stata descritta poi dal Tusini in un caso di « rabdo-mio-angioma » del dorso, nel quale i vasa vasorum, proliferando, formavano dei veri gomitoli di capillari.

La compartecipazione dei vasa vasorum al processo neoformativo, che è evidente nel mio caso, non è dunque osservazione nuova, per quanto, a quel che finora sembra, eccezionale.

Riguardo ai vasi sparsi nel tessuto angiomatoso e nelle vicinanze, debbo aggiungere che i capillari interposti fra le fibre muscolari appaiono tanto più dilatati quanto più ci si avvicina alla zona occupata dal tumore, e che molte delle lacune sanguigne sono evidentemente formate semplicemente da capillari dilatati. Oltre alla parte che spetta ai vasa vasorum, i capillari (e quelli specialmente che si trovano nel connettivo interstiziale pure neoformato) avrebbero quindi la maggiore importanza nella genesi dell'angioma.

Dei vasi venosi ed arteriosi ho già accennato l'importanza nella struttura del tumore; e specialmente importanti

sono le vene, con la proliferazione di singoli tratti della loro parete, con la neoformazione estesa di fibre muscolari, con la comunicazione fra i loro lumi ed il sistema lacunare.

Debbo ancora richiamare l'attenzione sul connettivo interstiziale, il quale negli angiomi si comporta in modo molto diverso, ma per lo più è discretamente abbondante, così che molti tumori potrebbero essere benissimo denominati fibro-angiomi. Nel tumore da me esaminato l'importanza del connettivo varia secondo le parti; ovunque però si trovano i segni di una proliferazione, che nei tratti ancora occupati da fibre muscolari striate si rivela di regola come un semplice ispessimento del perimisio interno, ma può essere molto accentuata, specialmente attorno a vasi. Spesse volte il connettivo ha un aspetto che ricorda il tessuto di granulazione, per la ricchezza in cellule con nuclei talora in mitosi e per la presenza di cellule rotonde più o meno numerose. Accumuli di cellule rotonde o di plasmacellule si trovano poi attorno a vasi (plasmacellule finora non sono state osservate in altri casi), forse per fatti irritativi dovuti ai movimenti dell'arto.

Muscatello, Pupovac, Ritschl, Bajardi, Honsell, Riethus, Sutter, Reclus e Magitot hanno descritto a lor volta cumuli di cellule rotonde nelle vicinanze di vasi o, comunque, nel connettivo; Ritschl, Riethus, Reclus e Magitot, avendo potuto mettere in evidenza uno stroma reticolato, li identificano con follicoli linfatici; e Sutter parla di infiltrazione di cellule linfoidi col carattere di tessuto linfadenoide. Per mio conto però, per quanto abbia ottenuto fini colorazioni col metodo del Van Gieson, non sono riuscito ad assicurarmi dell'esistenza del reticolo e sarei indotto nel mio caso a negarlo. Ritschl e Riethus avrebbero veduto anche cordoni linfatici decorrenti verso i follicoli.

Nel connettivo si trovano poi cellule adipose, ma non credo, con Sutter, che si tratti di neoformazione di tessuto adiposo come ritenne Pupovac. Il tessuto adiposo si trovava nel mio caso principalmente alla periferia del tumore, e più precisamente insieme ai vasi nei più grandi setti intermuscolari, cosicchè si deve ritenere grasso preesistente.

Non insisto sulle alterazioni delle fibre striate, del tutto analoghe a quelle generalmente descritte negli angiomi muscolari.

Per concludere ora in rapporto all'istogenesi del tumore da me studiato, non sarei alieno dall'ammettere, date le notizie anamnestiche, che il fatto primitivo possa essere consistito in una dilatazione delle vene intramuscolari del soleo, iniziatosi magari col meccanismo di formazione delle varici profonde della gamba (stasi). Alla dilatazione delle vene sarebbe seguita la stasi nei territori capillari vicini e la dilatazione anche di questi. Tali fatti sarebbero stati il movente, in soggetto o per lo meno in territorio predisposto, dei processi neoformativi, i quali avrebbero avuto inizio da un lato a carico del connettivo interstiziale, dall'altro a carico dei vasi specialmente venosi e capillari e dei vasa vasorum, per procedere poi più o meno di pari passo.

Quanto ai vasi venosi, costituiscono spesso il punto di partenza di una proliferazione di fibre muscolari liscie, che si vede meno frequentemente in dipendenza di arterie e che deve essere interpretata come un fatto neoplastico, della massima importanza nel determinare la struttura del tumore.

Già i reperti macroscopici, sui quali ho richiamato l'attenzione, indicavano l'importanza delle vene nella costituzione degli angiomi muscolari.

I capillari ed i vasa vasorum costituiscono invece, con la loro proliferazione, la parte cavernosa propriamente detta, al cui sviluppo, oltre ai fatti neoformativi, contribuisce in parte la stasi sanguigna nell'interno del tumore.

Dei disturbi di circolo che avvengono in questo, sono poi l'esponente le trombosi e, fino ad un certo punto, anche gli accumuli parvi- e plasmacellulari, che si trovano specialmente attorno ai vasi e che ho già detto potersi riferire a fenomeni irritativi da cause esterne o pei movimenti dell'arto.

Quanto all'ispessimento delle pareti muscolari delle arterie nell'interno e nelle vicinanze del tumore, è spiegabile come un'ipertrofia da lavoro.

Le fibre muscolari striate si comportano in modo affatto passivo e cadono semplicemente in atrofia da compressione.

Credo così di aver dimostrato logica l'interpretazione che ho dato dapprincipio riguardo all'origine del tumore nel caso in parola; pel quale non si potrebbe adattare l'ipotesi dell'origine congenita nel senso ammesso dal Virchow per gli angiomi fissurali della cute, e da Schmieden e Ribbert per gli angiomi del fegato; ipotesi questa accettata da Riethus per gli angiomi muscolari. Ma si può solo ammettere una predisposizione congenita degli elementi delle pareti delle vene e dei capillari a proliferare, dato uno stimolo esterno.

Evidentemente, supponendo che nel mio caso la stasi sia stato il primo dei disordini vascolari della regione colpita, non ritorno alla antica teoria che con la stasi spiegava lo sviluppo degli angiomi; ma semplicemente ammetto una *successione* di fenomeni, che cioè la stasi e la dilatazione a carico delle vene intramuscolari abbiano *preceduto* i fatti neoformativi; come a fatti di stasi sarà poi imputabile la dilatazione delle cavità neoformate.

Quanto alla *prognosi* degli angiomi muscolari, in generale è benigna; però Riethus dovette ricorrere all'amputazione della gamba, per la grande estensione del tumore. Si è constatata anche la recidiva.

Il mezzo preferibile di *cura* è l'asportazione.

AUTORI CITATI

Anzilotti, *La Clinica Moderna*, 1903, n. 43-44.
Auvray, *Tribune médicale*, 1905.
Bajardi, *La Clinica Moderna*, 1900, n. 43-44-45.
Bonnet, Contribution à l'étude de l'angiome primitif des muscles striés. *Thèse de Toulouse*, 1894.
Borst, Die Lehre von den Geschwülsten, Wiesbaden, 1902.
Brigidi e Marcacci, *Imparziale*, 1881.
Coletti, *Riforma medica*, 1906, n. 11.
Cornil, *Bulletin de la Soc. Anatomique*, 1890, 5ª serie, T. IV, p. 225.
Hardoüin, *Archives gén. de médecine*, 1905, T. II, n. 18.
Henocque, Article « Musculaire » nel *Dictionnaire encyclopédique*.
Honsell, *Beiträge zur klinischen Chirurgie*, Bd. XXXII.
Le Dentu, *Clinique chirurgicale de Paris*, 1892, p. 120.
Muscatello, *Rivista Veneta di Scienze Mediche*, 1894, T. XX, e *Virchow's Archiv*, Bd. 135.
Pilzer, *Virchow's Archiv*, Bd. 165.
Pupovac, *Archiv für klinische Chirurgie*, Bd. LIV.
Reclus et Magitot, *Revue de chirurgie*, 1906, n. 5.
Ribbert, Geschwulstlehre, Bonn, 1904.
Riethus, *Beiträge zur klinischen Chirurgie*, Bd. XLII, H. 2.
Ritschl, *Beiträge zur klinischen Chirurgie*, Bd. XV.
Schmieden, *Virchow's Archiv*, Bd. 161.
Shaw citato da Campbell de Morgan - *British and foreign Rewiew*, 1864.
Steele, *British med. Journal* 1898, Vol. I, pag. 432.
Strauch, *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, Bd. 62.
Sutter, *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, Bd. 76.
Tusini, *Archivio per le Scienze Mediche*, 1896, Vol. XX.
Viannay, *Province médicale*, 1902.
Virchow, Pathologie des tumeurs, Paris, 1867.

Spiegazione delle figure.

Fig. 1. A destra, porzione di parete di vaso venoso, il cui lume comunica (parte alta della figura) con una cavità sanguigna a parete capillare. Fibre elastiche nell'avventizia della vena e nella parete di alcune cavità finitime. Lacune sanguigne di diversa ampiezza, a sottile parete, con setti. Fibre muscolari striate, in parte in via di atrofia.

Fig. 2. Porzione di parete di vena e tessuto connettivo circostante. In questo si osservano fascetti di fibre muscolari liscie, vasi a parete muscolare ipertrofica e tre ampie lacune sanguigne a esile parete connettiva rivestita di endotelio. Nel lume della vena sporgono due gettoni a forma di clava, costituiti principalmente da fibre muscolari liscie. Il lume di un capillare situato nella parete della vena comunica col lume di questa.

Fig. 3. Porzione di parete di cavità sanguigna, tappezzata da cellule endoteliali voluminose disposte in uno-due strati. Nella parete si trova un fascio di fibre muscolari liscie che appare in continuazione con la tunica media di un vaso. Fibre muscolari striate normali.

Fig. 4. Quattro cavità sanguigne contigue. Il tessuto interposto è costituito prevalentemente da fibre muscolari liscie.

Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

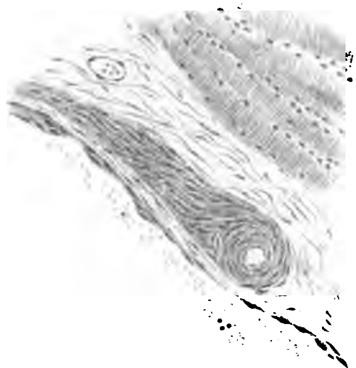
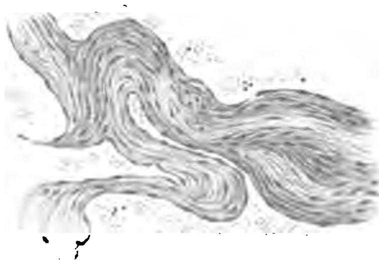


Fig. 4



Torino - Lit. Salussolia

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 27.

Dott. Fra **Agostino GEMELLI** *dei Minori*

I PROCESSI DELLA SECREZIONE DELL'IPOFISI DEI MAMMIFERI

Nelle precedenti note da me pubblicate sulla struttura, sull'embriologia e sulla funzione dell'ipofisi (1) già ho dimostrata l'alta importanza della secrezione propria dell'ipofisi dei mammiferi. È mia intenzione ora di riassumere alcune mie recenti ricerche su questa questione, perchè allo stato attuale degli studî compiuti su quest'organo a significato anatomico, embrionale e funzionale così oscuro, parmi che da tali ricerche escano alcune conclusioni di una certa qual importanza.

Non rifarò la storia delle ricerche altrui, zeppe di fatti contradditorî, dei quali non ci sappiamo allo stato attuale delle nostre conoscenze dar ragione; mi limiterò invece ad accennare i risultati delle mie indagini.

(1) Gemelli, *Boll. Società Medico-Chirurg.* Pavia, giugno, 1900, con una tavola.
Id., *Bollettino Società Medico-Chirurgica.* Pavia, 1903, con 5 tav.
Id., *Rivista di scienze matematiche, fisiche e naturali.* Pavia, 1903.
Id., id., 1905 con una tavola.
Id., id., 1905 con 9 figure.
Id., *Journal de l'Anatomie* (Duval), Paris, anno XLII, 1906, n. 1. con una tavola.
Id., *Archivio di Fisiologia.* Firenze, 1906, novembre.
Id., *Memorie Accademia Pontificia dei Lincei.* Vol. XXIV, 1906.
Id., *Anatomischer Anzeiger.* Jena, B. XXVIII, n. 24.
Id., *Rendiconti R. Istituto Lombardo di scienze e lettere.* Seduta 8 marzo 1906, F. II, vol. XXIX.
Id., *Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. XXX, n. 17, 1906.
Id., *Biologica*, F. 1, n. 9, 1906.

Ho studiata l'ipofisi di varî mammiferi e in special modo di Equus cab., Ovis ar., Bos taur., Sus scr., Cavia cob., Arvicola a., Arctomys marm., Canis fam., Felis cat., Rinolophus fer. eq., e dell'uomo. Ho usato di varie colorazioni doppie, ma i metodi che mi hanno dati i migliori risultati sono quelli dell'ematossilina ferrica di Heidenhain, il metodo di Mann e quello di Galeotti. Buoni risultati ebbi pure con il metodo speciale di Benda, il quale però non presenta quei vantaggi che sarebbero da aspettarsi da un metodo tanto complesso.

Il metodo recentemente proposto da Cagnetto, se mi è sembrato semplice, mi ha dato dei risultati infidi e dei preparati che certamente non reggono al confronto di quelli ottenuti con i metodi suddetti.

Io intendo qui parlare soltanto dello studio citologico del lobo ghiandolare; del lobo nervoso già ho di recente esposti i reperti che ho ottenuti nelle mie indagini. Prima però di riferire i risultati delle mie attuali ricerche, è necessario che riassuma alcuni risultati ottenuti già in antecedenza.

Il lobo ghiandolare dell'ipofisi è diviso, nei mammiferi, come nelle memorie succitate ho dimostrato, in due porzioni che furono diversamente chiamate dai diversi autori e pure diversamente interpretate. Io le ho chiamate — per evitare qualsiasi nomenclatura che entrasse nella discussione del significato morfologico loro — porzione anteriore e porzione posteriore.

La porzione anteriore del lobo ghiandolare ne costituisce da sola la più grande parte, ha la forma di rene; presenta alcune varietà di forma a seconda degli animali studiati; e così nell'uomo e nei primati è di forma rotondeggiante, nei pipistrelli presenta una trilobazione molto caratteristica per uno sviluppo enorme dei lobi laterali, nei carnivori (ad. es., gatto) è più allungata, nei roditori (coniglio) è piriforme, di guisa tale che è facile notare che dagli animali più elevati nella scala zoologica a quelli che lo sono meno è facile il rilevare come vada sempre più aumentando il diametro anteroposteriore (in quelli invece uguale al trasverso) in modo da acquistare una forma elissoide. Nella concavità del lobo ghian-

Figure schematiche comprendenti tutto il corpo ipofisario (gatto). (1)

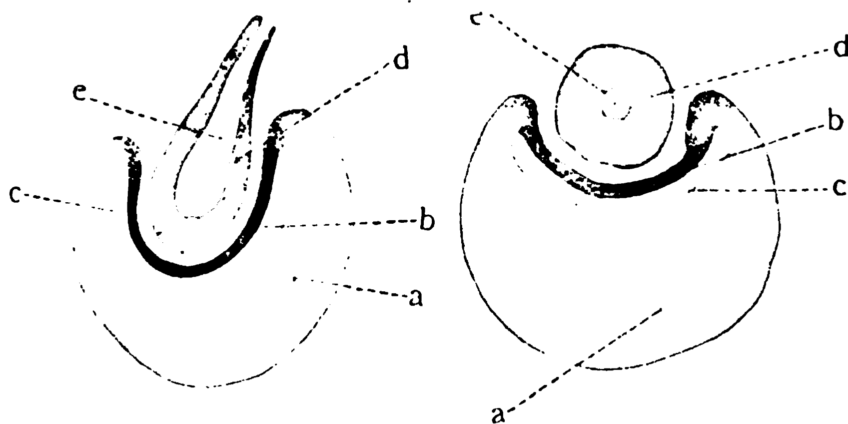


Fig. 1.
Sezione sagittale mediana.

Fig. 2.
Sezione frontale.

Indicazioni comuni:

a) porzione ghiandolare anteriore. — *b*) porzione ghiandolare posteriore. — *c*) cavità interna del lobo ghiandolare. — *d*) lobo nervoso. — *e*) cavità infundibulare. — *g*) peduncolo ipofisario.

dolare a forma di rene, si adatta il lobo nervoso, tra i due però vi è la porzione posteriore del lobo ghiandolare. Questa è costituita da uno sottile strato di poche cellule; essa si attacca con i suoi due estremi alle due estremità della porzione anteriore; segue pur essa la curva concava di quella e viene ad interporsi tra quella e il lobo nervoso a cui si giustappone e dal quale è divisa da un lieve e sottile strato di connettivo. La sua continuità con il tessuto della porzione anteriore è evidente nelle sezioni trasverse e nelle antero-posteriori. Tale punto di congiunzione è costituito da pochi strati cellulari, di guisa che è molto facile il produrre strappi, o altro, o in qualsiasi guisa togliere la continuità del tessuto. Questa è forse la ragione per la quale Rossi e Guerrini

(1) Ripeto qui le figure schematiche del mio lavoro pubblicato nell'*Anatomischer Anzeiger*, B. XXVIII, N. 24, 1906.

non hanno vista tale continuità ed affermano, contro quanto ho scritto io e quanto affermarono Lothringer, Flesch, Gentès, Retzius e Haller, che ciò che io chiamo porzione posteriore del lobo ghiandolare non ha nessuna continuità col lobo ghiandolare, il quale per essi è costituito puramente da quello che io, seguendo la vecchia nomenclatura di Lothringer, chiamo porzione anteriore, mentre per questi A. il lobo nervoso rappresenterebbe l'estremità del ***processus infundibuli*** dei pesci e il ***saccus vasculosus*** (1).

Io non insisto sui fatti che dimostrano rispondente al vero questa descrizione, poichè di recente io li ho ampiamente esposti nelle memorie succitate. Ricorderò solo, allo scopo di chiarire quanto vengo dicendo in appresso, che tra le due porzioni viene ad essere racchiusa una cavità filiforme e ciò perchè la porzione anteriore e la posteriore sono semplicemente addossate. Tale cavità ha la forma di *U*, però le due branche esterne talvolta si biforcano (lepre, talpa); tal'altra sono quasi rette (cavallo, bue); tal'altra invece vengono ripiegate notevolmente in fuori e su se stesse. La capacità di questa cavità, mentre in alcuni animali è grande (ad es. rettili e uccelli), e ciò perchè le due parti ant. e post. non sono addossate a causa dello sviluppo minore della porzione anteriore, nei mammiferi invece è, come ho detto, filiforme. È da ricordarsi anche che questa cavità in alcuni animali inferiori, rettili ed uccelli, si divide in più rami alla propria estremità, il che è dovuto a varî pieghettamenti della porzione posteriore.

Contrariamente a quanto fu affermato da Rossi e da Sterzi, ho potuto dimostrare che non si può provare l'omologia tra la ghiandolare infundibulare e la porzione posteriore del lobo ghiandolare e che invece tutto quanto forma il lobo ghiandolare dei mammiferi ha origine dall'ectoderma. Questo, nei primi stadî di sviluppo, forma un diverticolo

---

(1) Questa questione ho ampiamente discusso nei succitati lavori apparsi nel « *Journal de l'Anatomie* ». nella « ***Rivista di matematica, fisica e scienze naturali*** », e nel « ***Anatomischer Anzeiger*** ».

aperto innanzi nel punto in cui abbandona la parete encefalica per prendere parte alla formazione della membrana faringea; questo diverticolo acquista col progredire dello sviluppo una direzione dorsale; aumenta di spessore la sua parete, la quale però non mai si fonde, nè con l'insenatura ventrale, nè con la dorsale del tratto terminale craniale dell'intestino. Durante il tempo nel quale la membrana faringea è intatta, e per alcun tempo ancora dopo, dall'ispessimento ventrale apparisce una gemma epiteliale che darà il lobo ghiandolare dell'ipofisi. In questo modo si forma a poco a poco un diverticolo, il diverticolo ipofisario; il quale poi si chiude e si trasforma in una vescichetta allungata. Dalla parete anteriore di questa ha origine la porzione anteriore del lobo ghiandolare; dalla posteriore, il lobo posteriore.

Riassunta così quella parte delle mie ricerche precedenti che serve a lumeggiare quelle oggetto della presente nota, vengo a descrivere i fatti che ho potuto di recente studiare.

***

Il lobo ghiandolare è limitato da una capsula connettiva e possiede un contorno regolare e continuo, benchè esso presenti in alcuni animali un accenno a lobulazione. La capsula connettivale propria è sempre sottile, è ridotta sovente ad un solo piano di fibre formanti una lamina delicata intorno all'organo. Parecchi autori hanno descritto come partenti da questa capsula dei sepimenti connettivali dirigentesi verso il centro dell'organo che verrebbe così ad essere diviso in loggie. In realtà non vi ha nell'ipofisi alcunchè di consimile, perchè la capsula non manda dei setti nella sostanza dell'organo, il che è molto facile a constatare con il metodo di Van Gieson, con la safranina, con il verde-lumière, metodi che permettono di seguire il connettivo nelle più minute diramazioni. E quando, come nel bue, la sostanza propria è nettamente lobulata, ciò è dovuto non già a delle lamelle connettive che separerebbero e isolerebbero gli ammassi di sostanza propria, ma ai vasi sanguigni.

E ciò non solo negli animali giovani, ma bensì anche negli animali adulti. Questa descrizione differisce molto da quella degli autori, ed io ho tenuto a farla, perchè la presenza del tessuto connettivo tra i lobuli dell'organo si riattacca a una questione fondamentale per la conoscenza della struttura dell'ipofisi; si vedrà più innanzi a che si riduce questo stroma fibrillare e quanto era necessario il distinguere la parte che poteva prendere il tessuto connettivo alla costituzione dell'organo. La sostanza propria si presenta però con un aspetto lobulato, ma con delle differenze di struttura abbastanza profonde. L'una delle ragioni che, più di ogni altra, ha contribuito a dissimulare agli osservatori queste variazioni di struttura della sostanza propria è sopratutto data dall'apparire di due tipi di cellule. Infatti si vedono degli isolotti perduti in mezzo a lobuli costituiti da cellule le quali presentano con tutti i metodi elettivi di colorazione un aspetto affatto diverso.

Ma, per procedere con ordine, rimandando a più avanti il dire più ampiamente di ciò, è necessario che descriva dapprima il modo di distribuirsi dei vasi sanguigni a giustificare l'affermazione che la lobulazione è data dei vasi. Facendo l'iniezione dei vasi sanguigni per la carotide con i comuni metodi di tecnica, si rileva che essi disegnano nel loro insieme un nodulo ben determinato avente la forma generale del lobo ghiandolare. I capillari che si spandono nello spessore dell'organo seguono un tragitto estremamente flessuoso a traverso diversi piani; si intrecciano gli uni con gli altri e la ricchezza loro è si grande che, visti ad un piccolo ingrandimento, essi sembrano formare una rete a larghe maglie. Ma questa è un'apparenza che svanisce tosto che si impiegano degli ingrandimenti abbastanza forti che permettano di seguire i vasi capillari nei diversi piani; chè si può allora vedere che dove in molti casi, ad un debole ingrandimento, si credeva vi fosse un'anastomosi, in realtà si aveva una soprapposizione od un incrociamento.

I vasi vengono così a limitare degli ammassi ben distinti e separati, senza forma regolare, sia in cordoni, sia in noduli, la grandezza dei quali è varia; ed infatti accanto a grandissimi isolotti di cellule si notano dei gruppi piccolissimi.

Gli intervalli che separano i lobuli sono per lo più occupati dai vasi e si riconoscono quest' ultimi sia al loro contenuto, sia al loro endotelio facilmente visibile. Non può esservi a mio parere, questione di esistenza di lamine connettive per limitare questi lobuli e, se esiste qualche lamella connettiva in continuità con la capsula, la sottigliezza stessa di queste lamelle dimostra ch'esse non possono avere che un'importanza limitata od anche nulla nella separazione degli ammassi cellulari.

La parte che prendono i vasi sanguigni alla lobulazione dell'ipofisi è dimostrata anche dal fatto che i vasi sanguigni compresi nella sezione non separano solamente i lobuli gli uni dagli altri, ma si incontrano anche al centro di essi. Solamente, ed è questa una distinzione molto importante, quelli che si vedono nello spessore del lobulo sono sempre colpiti dal taglio trasversalmente. Ciò permette di pensare che la lobulazione dell'ipofisi è puramente vascolare. Quando la sezione incontra in una certa lunghezza il lume di un vaso capillare, questo lume forma lo spazio che separa le cellule in due lobuli giustapposti. Quando il vaso è tagliato trasversalmente, quest'ultimo non divide mai le cellule in lobuli distinti.

Non ho potuto vedere, ricorrendo ai buoni fissatori, nell'interno dell'areole quelle cavità che avevano fatto paragonare l'ipofisi alla tiroide; credo che questo fatto sia dovuto a qualche manchevolezza nella fissazione, in quanto che nelle loro descrizioni Pisenti, Peremeschko e Carrière dicono che le loro osservazioni erano fatte su pezzi fissati in sublimato e colorati con liquido Biondi; in realtà gli elementi con questo modo di preparazione sono coartati ed il protoplasma delle cellule cromofile, tenue e delicato, si sforma e si spappola.

Una seconda domanda alla quale dobbiamo rispondere è la seguente: Vi sono tipi distinti di cellule ghiandolari, ovvero sono esse trasformazioni funzionali delle une nelle altre?

Se ci serviamo dei metodi comuni di colorazione, ne colpisce la netta distinzione tra cellule cromofobe e cellule cromofile: Le prime a nucleo grande, a contorni non nettamente delimitato ed a protoplasma colorato tenuamente; le altre in-

vece a protoplasma intensamente colorato e nettamente delimitato con nucleo piccolo, ricco di cromatina. Non si vedono forme di passaggio fra questi due tipi di cellule.

Le cellule cromofile sono di tre tipi diversi e cioè: 1° cellule acidofile il cui protoplasma si colora facilmente con i colori acidi (eosina) e perciò chiamate anche cromofile (strettamente); 2° cellule cianofile il cui protoplasma si colora fortemente con l'ematossilina; 3° cellule di transizione.

Le cellule acidofile si presentano di forma rotonda o poliedrica, con nucleo posto per lo più eccentricamente, con protoplasma che si colora intensamente con i colori acidi, granuloso per piccole e numerose sferette che lo riempiono. Esse sono numerose alle parti laterali dell'ipofisi; il loro protoplasma si colora fortemente con eosina e con fuxina (Van Gieson).

Le cellule di transizione sono cellule di maggior grandezza, di forma irregolare, con nucleo grande, centrale alcune volte, per lo più eccentrico. Il loro protoplasma si colora con i colori basici; in esse però è dato di notare qua e là, non raramente, dei granuli eosinofili che più spesso hanno l'aspetto di zollette.

Le cellule cianofile sono di maggiori dimensioni delle acidofile, con nucleo piccolo, intensamente colorato, con vacuoli nella vicinanza del nucleo, con protoplasma fortemente granuloso. Esse furono chiamate cianofile perchè si colorano intensamente in bluastro con l'ematossilina; misurano 10 μ, sono per lo più di forma rotondeggiante; talora però sono irregolari; talvolta sono isolate, ma per lo più sono riunite in ammassi alla parte centrale dell'organo; si colorano con l'ematossilina in viola, con il verde di iodio in violetto. È notevole in questo tipo di cellule la formazione di vacuoli rotondi, di varia grandezza, che spiccono molto bene sul fondo oscuro delle cellule e che per lo più sono posti al centro della cellula.

Le cellule cromofile furono viste per il primo da Lothringer che le notò in ipofisi di alcuni vertebrati; questo studioso non diede però alcuna importanza alla loro esistenza. Già in altri miei scritti ho deferite le varie opinioni degli autori

su questi elementi cellulari. Aggiungerò ora solo un interessante reperto osservato nelle cellule cromofile da Vassale e da lui riferito nel suo lavoro fatto in collaborazione al Sacchi. Egli aveva riscontrato in talune ipofisi, lese con un processo di causticazione, un aumento forte delle cellule cromofile, aumento che egli riteneva prodotto non da una maggiore attività funzionale, ma bensì da un processo degenerativo causato da una grave reazione flogistica. Questa opinione era convalidata dal fatto che lo stesso aumento di cellule cromofile era stato riscontrato in un'ipofisi di bue, innestata nel peritoneo di un coniglio, messa cioè nelle condizioni meglio atte a provocarne la degenerazione. Basandosi sulle sue ricerche, Caselli credette poter acconsentire pienamente all'opinione di Vassale per ciò che riguarda le cellule cianofile. Queste cellule infatti, che si colorano intensamente, trovansi alla periferia della ghiandola, più numerose specialmente nei casi in cui la ghiandola ha potuto essere compromessa nella sua nutrizione. L'abbondanza di queste cellule nei punti in cui la nutrizione era più scarsa, come nei casi di tumore, gli facevano ritenere ancora più giustificato il convincimento che tali elementi rappresentassero una fase regressiva delle cellule proprie della pituitaria, fase che può essere in taluni casi fino ad un certo grado fisiologica. A questo poi aggiunse che un'ipofisi, nella quale potè dimostrare un attivo processo di rigenerazione, non riscontrò mai elementi cianofili. Per ciò che riguarda le cellule eosinofile ricordo che per Caselli rappresentano una fase attiva funzionale ed è questa pure l'interpretazione emessa da Vassale nel suo ultimo lavoro, opinione confermata da Carbone e da Benda. Essi ritengono ciò, perchè queste cellule furono riscontrate più abbondanti negli individui giovani e sani e nelle porzioni dell'ipofisi più ricche di vasi sanguigni, mentre d'altra parte esse erano scarse e in molti punti assenti in quelle ghiandole che, per il rapporto con il neoplasma, dovevano subire a causa dell'ischemia da compressione, un disturbo nella nutrizione.

Anche usando metodi speciali, ematossilina ferrica, ematossilina al solfato di rame, il solfo-alizarinato potassico di Benda, il metodo di Weigert, noi vediamo che, oltre le cel-

lule cromofobe, vi sono (come con i metodi comuni) tre tipi di cellule cromofile, le quali si distinguono per uno speciale comportamento cromatico.

Vi sono cioè cellule grosse ripiene di granuli piccoli, rotondeggianti, numerosi, ma fortemente colorati, che occupano tutto il corpo cellulare, lasciando vuoto solo un piccolo spazio rotondeggiante in prossimità del nucleo. Queste cellule sono sparse in varia misura; però vi sono dei punti in cui sono tanto numerose da occupare esse sole parecchi campi microscopici.

Vi sono altre cellule ripiene, esse pure, di piccolissime granulazioni, le quali però sono tenuamente colorate; frammezzo ad esse se ne notano alcune che lo sono molto intensamente.

Da ultimo vi è una terza categoria di cellule cromofile che contengono una o due, al più qualche granulo fortemente colorato.

I granuli cromofili sono in generale finissimi, di forma arrotandata, e di dimensioni presso a poco uguali. Non è raro vedere distaccarsi sul fondo di questa massa granulosa qualche granulo più voluminoso; è a ricordarsi poi che le dimensioni delle granulazioni cromofili sono soggette a variazioni a seconda delle specie animali.

Esse sembrano un prodotto tutto proprio e caratteristico delle cellule cromofile; io perciò mi sono sforzato di ricercare le loro condizioni di solubilità o di fissazione in certi reattivi e la loro maniera di comportarsi rispetto alle sostanze coloranti.

Esse esistono anche a fresco; per esaminarle in queste condizioni io ho dilacerato dei frustoli della porzione anteriore del lobo ghiandolare, preso dall'animale appena ucciso, in una goccia della sierosità peritoneale dello stesso animale. La dissociazione è difficile a farsi, perchè non dà luogo alla separazione di cordoni o di ammassi, ma al contrario a frammenti irregolari; nei più sottili di questi si possono distinguere le cellule cromofile per il gran numero di granuli fini, poco rinfrangenti, che le riempiono. Io ho anche fatte delle sezioni a main-levée di pezzi freschi e anche qui ho constatato le granulazioni cromofile. Questi granuli sono fini,

pallidi, meno rinfrangenti del grasso; essi possono essere messi in libertà e allora si vedono nuotare nel liquido. Essi quindi esistono realmente e non sono un prodotto dei reattivi.

Di più essi sono conservati per mezzo di diversi liquidi fissatori e specialmente del liquido di Flemming, di Laguesse, di Zenker e di Flemming. Quello che meglio si presta a questo studio è il liquido di Zenker.

L'alcool assoluto discioglie i granuli cromofili; così che dopo la sua azione tutte le cellule, più o meno vuote del loro contenuto, sono rattrappite e *chifonnées*.

Essi hanno una spiccata affinità per le materie coloranti, ma nel medesimo preparato le granulazioni delle diverse cellule non prendono sempre la colorazione con la medesima intensità e non è raro il vedere un certo numero di cellule con granulazioni più fortemente colorate che le loro vicine, fra le quali alcune non racchiudono che granulazioni incolore o semplicemente provviste del colore che dà loro il fissatore.

Al di fuori di queste variazioni si può dare, come regola, che le granulazioni cromofile presentano affinità soprattutto per la saffranina, per l'ematossilina ferrica, per il rosso magenta e il violetto di genziana. Allorchè si fa agire il violetto di genziana dopo la safranina, esso caccia quest'ultima e le si sostituisce sui granuli.

Del resto questi granuli sono suscettibili d'offrire, dal punto di vista della loro affinità per le sostanze coloranti, variazioni spontanee legate senza dubbio al funzionamento della cellula. Non vi sono sezioni ove non si trovino cellule cromofile comportantisi in modo diverso rispetto al colore usato, il che permette di apprezzare in modo esatto i limiti loro rispettivi. Il contrasto è tanto netto che talvolta due cellule vicine presentano una tinta assolutamente diversa, l'una conservando il colore basico, l'altra essendo completemente scolorata o non avendo che il colore di fondo. In presenza di questi risultati ci si protrebbe domandare se le colorazioni regressive impiegate sono, nella maggior parte dei casi, caratteristiche tanto da permettere di sciogliere la questione.

In effetto, quali si siano le precauzioni di cui ci si circonda, occorre sempre guardarsi da un errore facile a commettersi per un' ineguaglianza della decolorazione. Tuttavia vi sono altri caratteri istologici che vengono in appoggio a questi risultati e loro dànno un valore più grande di quello della colorabilità per dimostrare dei cambiamenti nella costituzione delle cellule cromofile.

Talvolta le cellule cromofile si presentano come un blocco di granuli cromofili strettamente serrati gli uni contro gli altri e conferenti al corpo cellulare una colorazione intensa. Allorchè parecchie cellule così costituite si trovano a contatto le une con le altre, esse formano una massa fortemente colorata nella quale è impossibile distinguere il contorno cellulare. Altre volte, al contrario, a lato di cellule molto colorate, ve ne sono di molto più chiare.

Ciò evidentemente è dovuto alle dimensioni dei granuli; fatti che Fischer, nel suo classico lavoro sull'architettura del protoplasma, dice essere manifestazioni dell'attività della secrezione interna. È da osservare inoltre che nelle cellule più chiare i granuli sono distanti gli uni dagli altri e risaltano sul fondo incolore; il corpo cellulare sembra ringonfiato, perde la forma poliedrica e tende assumere una forma globosa.

D'altra parte le cellule cromofile si presentano talvolta sotto un aspetto che sembra giustificare questo modo di vedere; io voglio parlare della presenza nel loro protoplasma di vacuoli.

Sono, in ciascuna cellula, uno o due, grandi, chiari, qualche volta grandi come il nucleo e qualche volta di più. Allorchè i vacuoli, sono molto sviluppati essi formano come delle bolle che rigonfiano la cellula. Talora questo processo di vacuolizzazione procede tant'oltre, che il citoplasma, a causa dei granuli e dei vacuoli, è ridotto assai di quantità. Si è veduto più sopra che talvolta esso è ridotto di tanto da formare, alla periferia delle cellule, un sottile orletto che si tinge fortemente con l'eosina, l'orange G. e simili colori. Nelle cellule vacuolizzate il citoplasma posto tra i vacuoli è ridotto a lamine sottili, irregolari.

Se questo stato vacuolare si produce in più cellule vicine,

l'insieme di queste ultime prende un aspetto tutto particolare, il citoplasma trovandosi ridotto per lo sviluppo dei vacuoli. La formazione di questi vacuoli non sembra che sia un prodotto artificiale, dovuto all'azione dei reattivi, perchè essi si trovano con aspetto diverso e con un'intensità variabile in ipofisi prese e fissate in condizioni e con metodi identici. La vacuolizzazione e la scomparsa di una parte di sostanza cromofila alla quale essa succede, indicano una variazione regolare e fisiologica nella quantità di questa sostanza.

Sarebbe stato interessante stabilire il ciclo di funzionamento di queste cellule e di determinare, come, dopo aver visto sparire una certa quantità di sostanza cromofila, esse possano rifarne una nuova quantità e ritornare cellule riempite di granuli cromofili.

Sfortunatamente ciò non mi è stato possibile stabilirlo in modo sicuro. Non si tratta qui di elementi il di cui funzionamento è già conosciuto, come è il caso di diverse ghiandole, per es. delle ghiandole salivari o delle ghiandole della mucosa dello stomaco. Perciò io non ho ottenuto nei tentativi fatti per provocare dei cambiamenti nella costituzione delle cellule ottenere dei risultati decisivi (1); nè mi sembra che abbiano grande valore i risultati cui sono giunti Guerrini e Pirrone come dimostrerò tra breve in un'altra nota.

A completare poi la descrizione di queste cellule cromofile è utile ricordare il reticolo endocellulare che io sin dal 1900 ho descritto in questi elementi; questo reticolo è simile a quello descritto da Golgi nelle cellule nervose, da Negri nelle cellute del pancreas e da Pensa nelle cellule delle capsule surrenali.

Giova, oltre a tuttociò, ricordare un altro fatto. La formazione di vacuoli e la riduzione correlativa del corpo cellulare non sono le sole modificazioni che quest'ultimo può offrire nel corso del funzionamento. Debbo far notare un altro cangiamento di forma, ben più marcato ancora; intendo dire

(1) Vedi più innanzi, a pag. 539, quanto noi possiamo dire in via ipotetica.

una ipertrofia che può subire il corpo cellulare, ipertrofia tale che raggiunge talvolta dimensioni enormi.

Già, osservando i preparati ad un debole ingrandimento, si scorgono frequentemente grosse cellule raggruppate; ad un più forte ingrandimento si scorge che esse sono ben più voluminose, esse hanno preso un aspetto poliedrico, regolare; il loro nucleo è più grande, è divenuto sferico e, perchè il suo contenuto in cromatina non è cresciuto del pari, esso sembra più chiaro.

È poi a notare che in molti luoghi tali cellule sono a contatto immediato con l'endotelio capillare col quale contraggono rapporto esattamente come fanno le cellule epiteliali d'una ghiandola vascolare sanguigna.

Di più, studiando un copioso materiale, si trovano transizioni graduali conducenti per due vie divergenti dalla cellula cromofila tipica, ripiena di granulazioni specifiche alla cellula vacuolizzata od alla cellula ipertrofizzata. Nella cellula vacuolizzata il protoplasma è ridotto a delle travate fibrillari, nella cellula ipertrofizzata le granulazioni sono scomparse, il protoplasma ha preso un aspetto vitreo caratteristico, il nucleo ingrandito è divenuto vescicoloso e chiaro.

Risultati assai interessanti si hanno con il metodo di Galeotti. Con essi i varî tipi di cellule cromofile non presentano notevoli differenze nel nucleo, mentre invece è molto diverso il loro aspetto nel protoplasma. Vi sono cellule nel cui protoplasma si notano minutissime zollette sotto forma di granuli o di piccoli filamenti tenuamente colorati in verdastro che sono distribuiti con uniformità. In altre cellule invece si vedono moltissimi piccoli granuli intensamente colorati in verde in vicinanza del nucleo, pochi invece alla periferia. Essi sono di varia grandezza e talvolta sono radunati in gruppo.

Vi hanno poi altre cellule nelle quali questi granuli intensamente colorati in verde sono in numero grandissimo. Tutti hanno un contorno rotondeggiante, ma, mentre alcuni sono molto piccoli, altri si mostrano tanto grossi da raggiungere un volume uguale alla metà del nucleo; si possono dire vere zolle cromatiche.

Alcune cellule poi contengono granuli colorati in rosso

vivo della fuxina; essi sono di volume uniforme, piccoli, in alcune cellule scarsi, in altre abbondantissimi, e posti per lo più in vicinanza del nucleo. Vi sono da ultimo cellule nelle quali si hanno tutte e due le specie accennate di granuli, e di questi in alcune prevalgono gli uni, in altre gli altri.

Rimane da ultimo da dire delle cellule cromofobe, per le quali rimando ai miei lavori precedenti, limitandomi ad accennare che esse sono piccole, a contorni mal definiti, con citoplasma con poca affinità cromatica, con nucleo piuttosto voluminoso. Esse misurano 8-10 μ di grandezza. Talvolta sono isolate e disseminate in mezzo ad altre categorie di cellule della ghiandola, tal'altra invece sono raggruppate in modo da formare dei piccoli ammassi. Talvolta poi siccome queste cellule hanno un esile strato di protoplasma, si direbbe che formano un vero sincizio.

***

Una questione molto importante è quella relativa alla sostanza colloide.

Già in altri lavori ho riferito ed esaminato quanto su questo punto scrissero Pisenti e Viola; aggiungerò ora che «essi osservarono una comunicazione tra i follicoli e i laghi sanguigni; e in certi punti una graduale trasformazione dell'epitelio in sostanza colloidea», si che essi concludono «che la sostanza colloidea passa dalle cavità follicolari negli spazî suddetti e poscia nei vasi sanguigni».

Comte e Morandi asseriscono che tra contenuto protoplasmatico delle grandi cellule a granuli meno cromofili e la sostanza colloide esiste grandissima analogia di comportamento morfologico e tintoriale.

Il Morandi anzi scrive a questo proposito:

Occorre di vedere spesso delle grosse cellule a nucleo pallido, spostato ad un polo protoplasmatico, che appare quasi sfiancato e costituito da un ammasso omogeneo in cui non si riesce con alcun metodo di colorazione a discernere ancora una struttura granulare, tanto chè si è indotti a pensare, data l'analogia di comportamento tra il contenuto di tali cellule

ed i blocchi colloidei, ad una metamorfosi colloidea del granulo di secrezione della cellula ipofisaria, tanto più che fra queste grandi cellule di aspetto omogeneo e quelle, pur esse grandi ma ancora granulose, esistono certo progressivi termini di passaggio, ossia elementi in cui si nota già un aspetto omogeneo in parte del protoplasma e qualche minutissimo granulo che risalta sul fondo di esso.

W. Thom pensa che a costituire la sostanza colloidea entri della sostanza fornita dalle cellule cromofile e dalle cellule cromofobe. Infine è da rilevare che Studnicka dice di aver osservato che nel Lophius piscatorius e nell'Orthagoriscus la sostanza colloidea passa direttamente nei vasi sanguigni. Di guisa che per questi autori la sostanza colloidea è il secreto normale dell'ipofisi.

Questa opinione è combattuta da Stieda. Già nel primo lavoro, e poscia nei susseguenti, io accennai a questo punto, sostenendo che la sostanza colloidea non si trova nella ipofisi e che invece non è che un prodotto degenerativo.

Questo mio giudizio fu confermato dai lavori di Benda e di Launois; è interessante sopratutto quanto dice Benda: egli asserisce di essere rimasto stupito confrontando i suoi preparati con le descrizioni degli autori e conclude dicendo che il colloide non è il prodotto di secrezione normale dell'ipofisi. Cagnetto recentemente scrive in un bel lavoro sull'atrofia dell'ipofisi: « Di tale sostanza i miei preparati ne dimostrarono presente, in quantità relativamente scarsa, anche nella porzione centrale del lobo e precisamente in grembo a quei cordoni epiteliali più o meno grossi che ne formano la compage, nonchè nel lume degli stessi vasi sanguigni. Su questi dettagli non meriterebbe davvero di ritornare, se recentemente il Gemelli non si schierasse contro l'opinione generalmente professata da tutti coloro che si occuparono sinora dell'istologia dell'ipofisi, *negando* alla colloide, una *situazione intralveolare* e se Stieda prima e Benda poi non dichiarassero che di vera colloide non ne esiste. Il Gemelli dice a tal proposito: « Se noi ricorriamo ad una buona fissazione, non tro-« viamo mai sostanza colloidea nel centro dei singoli cordoni « di cellule ghiandolari. Questo negli animali uccisi in pieno

« stato di salute e nell'uomo quando il processo patologico, « che ne ha determinato la morte, non ha avuto influenza sul- « l'ipofisi ». Ad alcuni dei miei esemplari quest'ultima restrizione è decisamente applicabile, ma per altri io non so trovare un movente plausibile, che basti ad impedire, in via di certezza, ch'essi possano servire come termine di controllo. Per questi casi il reperto microscopico è stato decisamente contrario all'affermazione del Gemelli, come lo è stato del pari quello di altre ipofisi, apparentemente sane, di individui di media età, sulla quarantina circa, tolte dalla sella con tutta cura, fissate nel liquido di Hermann e colorite col metodo di Galeotti, col quale il colloide spicca pel suo colorito verdastro tra gli epiteli dei cordoni, nel centro o alla periferia degli alveoli. Identici risultati ebbi anche di recente nell'ipofisi di un uomo di 45 anni, che fissai senza togliere dalla sella turcica e tagliai poi in serie assieme alle pareti della sella decalcificate.

Io ho praticato nuove ricerche su questo punto ed esse mi hanno dato modo di confermare l'opinione già da me emessa che, confermata da Benda, Launois e Gentès, fu invece combattuta anche da Guerrini e Morandi. Mi sono perciò messo nelle condizioni migliori per raccogliere le ipofisi allo stato più fresco, ho fatto uso dei migliori fissatori e mi sono potuto convincere che allo stato normale in ipofisi trattate con tecnica rigorosa non vi è sostanza colloide. Estendendo poscia le mie ricerche all'uomo, ho potuto riscontrare invece che il colloide appare negli individui ad età piuttosto avanzata; riscontrai grande quantità di colloide in un cretino con alterazioni gravi della tiroide.

Nè mi pare abbiano grande valore i risultati cui è giunto Cagnetto; egli evidentemente lavorava con materiale che presentava alterazioni anatomo-patologiche. Parmi di più che probabilmente l'apparenza di sostanza colloide sia dovuta alla cattiva fissazione. Gli è certo che i granuli delle cellule cromofile non sono fissati da tutti quanti i liquidi comuni della tecnica microscopica. Accade infatti in quelle areole che contengono un enorme numero di cellule cromofile che, allorchè il protoplasma loro non è ben fissato, non mostri

ben netti i contorni cellulari e allora in tale caso sembra davvero che al centro dell'areola vi sia della sostanza che assume le note colorazioni caratteristiche della colloide. Io ho eseguito buon numero di ricerche da parecchi anni su questo punto e mi piace notare che il sopradetto fatto fu rilevato dal prof. Golgi quando dal suo laboratorio pubblicai il mio primo lavoro sull'ipofisi. Come anche Morandi ha notato, « le cellule grandi, meno cromofile, trovandosi l'una accanto all'altra, possono perdere i loro mutui confini protoplasmatici, fondendosi a formare dei sincizî cellulari. Questi risultano di nuclei per lo più pallidi, nuotanti in un ammasso protoplasmico granuloso, costituito dalla fusione dei protoplasmi maturi in cui i granuli, a seconda della maggiore o minore decolorazione, sono più o meno cromofili ed hanno caratteri fucsinofili, o siderofili, o cromofili, od acidofili, oppure xantofili, o clorofili, od eosinofili, od anfofilo-basofili; oppure sono variamente mescolati ».

Questi ammassi che il Schönemann chiamava « *Kernreiche Protoplasma* » riferibili al fondersi di cellule, furono come tali riconosciuti da Benda e più tardi da Launois e Mulon; altri dava a questi ammassi significato esclusivo di accumuli di elementi cromofobi. Ma il Benda però aggiunge, che egli ha effettivamente veduto anche le cellule aventi i caratteri di cromofobe fuse a costituire un'altra varietà di cumuli nucleari (*Kernhaufen*) più abbondanti e ricchi di nuclei, più poveri naturalmente di protoplasma.

Comunque sia questi ammassi sono facili a ritrovarsi e ve ne sono di parecchie varietà, e cioè (oltre quelli costituiti puramente di cellule cromofobe) i tipi di ammassi variano a seconda che prevalgono nella loro costituzione le cellule del 1° gruppo, o quelle del 2° gruppo, o piuttosto gli elementi di transizione. Orbene, nei preparati nei quali la fissazione non è riuscita esattamente, i confini cellulari sono scomparsi e rimane la sostanza protoplasmatica con qualche nucleo. Ciò spiegherebbe anche quanto dicono Torri e Guerrini che di sostanza colloide vi sono due specie.

Dalle mie ricerche risulta che il colloide non è elaborato dalla ipofisi normale e costituisce una trasformazione dege-

nerativa, che è facile a trovarsi negli individui vecchi e in alcune particolari forme morbose. A me sembra quindi che con ogni probabilità le ricerche di Comte, di Morandi, Pisenti e Viola ed anche quelle più recenti di Cagnetto fatte sull'uomo, si debbono credere fatte su individui non normali o su ipofisi in degenerazione senile.

* * *

Da quanto più sopra ho riferito noi possiamo argomentare che nel lobo ghiandolare dell'ipofisi si ha una vera successiva trasformazione dei varî tipi delle cellule cromofile, trasformazione che conduce alla formazione di un secreto proprio a caratteri specifici.

Quale, secondo quello che noi possiamo supporre, è questo ciclo funzionante delle cellule cromofile?

Innanzitutto io credo che a questo ciclo non prendano parte le cellule cromofobe; noi le vediamo infatti conservare sempre il loro aspetto, nè vediamo mai comparire in esse le granulazioni cromofile di qualsiasi genere.

Oltre a ciò le cellule acidofile presentano un'evoluzione che può essere abbastanza bene seguita. Dapprima le granulazioni acidofile sono scarse, aumentano di numero, si ammassano; in pari tempo il protoplasma di queste cellule si ipertrofizza, si confonde con quello delle cellule omonime vicine e si formano così quelle specie di ammassi di cellule acidofile che più sopra ho descritti. In questi ammassi le granulazioni confluiscono e formano delle vere zollette le quali poi per mezzo dei vasi sanguigni sono riversate nel torrente sanguigno.

Dico però che noi possiamo affermare tutto questo solo con una certa probabilità; ciò che ci può condurre ad affermarlo si è il fatto che di tali zollette noi ne troviamo con grande frequenza nei vasi sanguigni; ma naturalmente tale passaggio è quasi impossibile a sorprendersi con i nostri metodi.

Accanto a queste modificazioni del protoplasma e dei granuli protoplasmatici, si hanno anche, in modo parallelo,

modificazioni successive del nucleo, il quale dapprima ha una forma regolare, poscia si ingrandisce, acquista un maggior grado di cromofilia. Quindi diviene vescicoloso, si deforma e perde la sua cromofilia.

Un comportamento analogo hanno le cellule cianofile. Anche questo seguono un ciclo uguale, il quale conduce a cellule in cui le granulazioni divengono sempre più fitte. Di poi appariscono dei vacuoli; il nucleo si fa vescicoloso; si formano delle vere zollette di sostanza basofila, da ultimo le cellule si fondono in veri ammassi nei quali non si distinguono più che i nuclei — i quali vanno incontro a disfacimento —, i granuli ed anche le zollette di sostanza basofila. Anche questa sostanza basofila si riversa probabilmente nei vasi sanguigni. Quivi noi ne troviamo infatti grande quantità sotto forma di zollette.

Ciò che vi è di molto importante a notarsi si è che mancano qui cellule cianofile più giovani di quelle granulose. Ora io credo che di questo fatto si possa rendersi ragione nel seguente modo: Io ho già notato che, oltre le cellule cianofile e le acidofile, esiste un altro gruppo di cellule che ho chiamato di transizione; di queste ne troviamo di vario grado. La loro origine si può spiegare pensando che, con ogni probabilità, esse sono dovute al fatto che nelle cellule acidofile compaiano dapprima pochi granuli basofili. Poscia questi aumentano sempre di numero, le granulazioni acidofile mano a mano scompaiono; così da ultimo si hanno cellule esclusivamente basofile.

Quindi noi possiamo dire che l'evoluzione della cellula cromofila è questa: cellula acidofila, cellula di transizione, cellula cianofila. In allora la sostanza basofila delle cellule cianofile rappresenta l'elemento proprio della secrezione del lobo ghiandolare dell'ipofisi. Tuttavia noi dobbiamo ammettere che oltre a questo secreto basofilo anche quello acidofilo rappresenta, almeno in parte, uno dei prodotti finali dell'evoluzione delle cellule cromofile. Noi infatti, come ho detto più sopra, vediamo che anch'esso viene riversato nei vasi sanguigni. L'importanza di esso è però certamente minore, data la sua scarsa quantità.

Quindi noi, anzichè ritenere la porzione anteriore della ghiandola ipofisaria come un organo rudimentale, saremmo autorizzati a ritenerla come un organo attivamente funzionante.

A confermare e a meglio sviluppare questa conclusione mi condussero anche altre ricerche che qui brevemente riassumo. Io ho sottoposte alcune cavie all'azione di dosi mortali, altre a dosi minime, crescenti, quotidiane, per 4-5 giorni, di tossina difterica, di b. coli, e di altre sostanze, quali, olio canforato, trementina; le lasciavo poscia riposare per altrettanti giorni e così avevo modo di sottoporle nuovamente ad altre dosi senza che gli animali se ne risentissero gravemente. Altri animali ho iniettati con dosi mortali dopo di averli trattati ad intervalli con dosi minime per più giorni. Ora i risultati cui sono giunto, trascurando di tener conto degli animali perduti per incidenti nel corso delle esperienze, e, salvo le poche variazioni riscontrate negli animali sacrificati dopo 12-24 ore di iniezioni di dosi mortali, sono uniformi e costanti (1).

Tra i fatti più importanti da me dimostrati vi sono questi: Se le dosi di tossina furono assai piccole e frazionate, si ha un grande aumento di cellule cromofile, sia di quelle cianofile, sia delle eosinofile, sia anche di quelle di transizione. Io non ho notata una prevalenza piuttosto delle cianofile che delle eosinofile; in alcune zone di tessuto prevalgono le une, in altre le altre, ma, se si ha cura di fare dei preparati in serie, è facile il convincersi che a zone di tessuto in cui prevalgono le une succedono zone di tessuto in cui prevalgono le altre. Caratteristico è pure l'aumento di vacuoli, che già nelle ghiandole normali è facile rinvenire; i vacuoli sono qui a preferenza di gran lunga più numerosi nelle cellule cianofile, sono in numero che frequenti volte è di *2* o *3*, separati da sottili trabecole protoplasmatiche e posti in vicinanza del nucleo; talvolta il nucleo è così ripieno di vacuoli di varia grandezza che il protoplasma è ridotto ad un velo o a pochi sepimenti.

(1) Cfr. i miei lavori citati al principio di questo pubblicati nell' « *Archivio di Fisiologia* » e nelle « *Memorie dell'Accademia Pontificia dei Lincei* ».

Se si esaminano le ipofisi di cavie 24 ore dopo che hanno ricevuto la 7ª, 8ª, 9ª iniezione è caratteristico, oltre il reperto suddescritto, quello di un gran numero di cellule cromofile col nucleo in cariocinesi, il che evidentemente depone per una iperplasia ghiandolare. Numerose volte si osserva che esse trovansi quasi tutte nel medesimo animale nella stessa fase; però non sono tutte regolari, in molte le anse cromatiche sono raggruppate irregolarmente, talora accanto ad una figura cariocinetica normale ve n'ha una irregolare. Il loro numero è grande ed è tanto maggiore quanto più lenta e più continua è stata l'azione della tossina inoculata.

Un'altro fatto che riesce di grande importanza io ho potuto osservare nelle marmotte in letargo (1), fatto che dà e riceve luce da quella descritto or ora. Caratteristica è la struttura dell'ipofisi delle marmotte durante il letargo. Le ipofisi di queste, in confronto di quelle sacrificate nella stagione estiva, presentano i seguenti caratteri. Le cellule cromofobe rimangono inalterate per numero, forma, grandezza e tingibilità. Ciò che colpisce tosto l'osservatore è invece la diminuzione grandissima di cellule cianofile (cromofile del 2° tipo).

Non si hanno più gli accumuli di queste cellule, accumuli evidentissimi nelle marmotte sacrificate durante la stagione estiva; sono invece numerose le cellule cromofile del 3° tipo (di transizione) nelle quali si ponno notare numerosi e grandi vacuoli insieme con scarsi granuli cromofili. Ne risulta nel complesso un aspetto caratteristico che non mi fu mai dato di osservare in altro animale, o in queste stesse marmotte, però non in letargo.

Ho allora sacrificato altre marmotte da poco tempo risvegliate e trovai numerose cariocinesi nelle cellule cromofile, cariocinesi elegantissime, regolari, in vari stadî, più frequenti nella zona centrale. Questo fatto è uguale a quello riscontrato in altri organi dalla dottoressa Monti appunto poco tempo dopo il risveglio. Inoltre, in confronto delle ipofisi delle mar-

(1) Cfr. i miei lavori giá citati e pubblicati in questo « *Archivio* », nei « *Rendiconti Istituto Lombardo Sc. e Lett.* » e nel « *Biologica* ».

motte sacrificate durante il letargo invernale, il numero delle cellule cianofile è notevolmente aumentato ed inoltre si hanno numerosissime cellule di questo tipo di cellule cromofile ripiene di granuli caratteristici ed uniformi.

Nessuna mutazione notai nel lobo nervoso, nè in quella porzione caratteristica del lobo ghiandolare, a significato morfologico ben diverso, che ho chiamato nei miei precedenti lavori: porzione posteriore del lobo ghiandolare.

Come si possono spiegare questi fatti?

È chiaro che la tossina o le sostanze chimiche attraversano l'ipofisi e poscia si desta in questa la formazione di cariocinesi. È difficile il dire come ciò avvenga; è possibile pensare sia ad uno stimolo dinamico, sia ad una combinazione chimica con parte del protoplasma tale da rompere l'equilibrio cellulare. È certo che la proliferazione cellulare segue abbastanza bene e sollecitamente l'azione della tossina e questa non potrebbe essere limitata ad una sola iperemia e ad una conseguente iperattività formativa della cellula, perchè l'iperemia non si trova sempre allo stesso grado e nella stessa proporzione e rapporto, e perchè ne è quasi sempre risparmiata la periferia del lobo ghiandolare ove si manifesta di preferenza l'attività cariocinetica. È poi importante notare che qui non si ha solo un aumento di cellule cromofile come hanno osservato Torri, Guerrini, Vassale e tutti gli altri con esperienze consimili alle mie, o nelle malattie infettive.

Riesce quindi dimostrato dalle mie esperienze come, allo stimolo di sostanze tossiche, l'ipofisi reagisca attivamente andando ben presto in preda ad un processo iperplastico. Un fatto consimile fu già dimostrato per le capsule surrenali per le quali si concluse, anche per questo motivo, che esercitano una azione antitossica sopra i prodotti del ricambio e neutralizzano i veleni esogeni, inorganici, organici e batterici.

Di più quanto ho riferito dimostra che nel lobo ghiandolare dell'ipofisi si verifica ciò che fu studiato e stabilito in altri organi: ossia al risveglio della marmotta si rinnovano gli elementi dei tessuti, e anche nell'ipofisi questi fatti ci danno l'indice istologico dell'attività funzionale e del riposo.

di questo organo. Con ciò abbiamo una prova di più per credere che l'ipofisi non è già un organo rudimentale, privo affatto di funzione, ma bensì un organo attivamente funzionante. E, poichè il letargo è una sospensione completa di tutte le funzioni, e cioè, come diceva il Mangili, « un puro letargo conservatore », noi ci possiamo dar ragione del fatto delle variazioni del numero e dei tipi delle cellule cromofile. Infatti, come ho dimostrato e come fu confermato da numerosi osservatori, i varî tipi di cellule cromofile sono stadî funzionali diversi del medesimo tipo di cellule cromofile. Ora la ipotesi della funzione antitossica del lobo ghiandolare dell'ipofisi, emessa da Vassale, confermata dalle ricerche di Guerrini, di O. e T. Torri, e dimostrata anatomicamente dalle belle esperienze di Marenghi sugli animali scapsulati e dalle mie sulle intossicazioni sperimentali già accennate, ci permettono di concludere che la diminuzione enorme del numero delle cellule cianofile (2º tipo delle cromofile) è collegata con quella sospensione delle funzioni che è caratteristica del letargo. Inoltre l'aumento di esse e la comparsa di cariocinesi sono fenomeni collegati con il riattivarsi delle funzioni al risveglio primaverile e con il conseguente bisogno di neutralizzare le tossine nuovamente messe in circolo.

Quindi *da questi fatti si rileva che il lobo ghiandolare dell'ipofisi non è un organo rudimentale, ma è da ritenersi un organo attivamente funzionante, necessario all'economia dell'organismo.* Esso invece, come lo dimostrano queste mie esperienze e i fenomeni consecutivi alla sua ablazione e l'iperplasia conseguente alla ablazione di organi a funzione eminentemente antitossica (capsule surrenali, tiroidi e paratoroidi); e come lo dimostrano anche le alterazioni che appaiono in questa ghiandola in varie condizioni speciali dell'organismo (gravidanza) e in varie forme morbose nelle quali viene riversata nell'organismo una grande quantità di sostanze tossiche, *esplica una funzione antitossica di fronte ad una serie di veleni circolanti nell'organismo e viene a far parte di quel gruppo di ghiandole la cui funzione è eminentemente antitossica.*

Se oltre a ciò noi assimiliamo al sonno il letargo invernale, così come ci è reso lecito dalla nuova teoria emessa con tanto fondamento da Claparède (1), i fatti surriferiti contraddicono formalmente ad un'ipotesi recentemente esposta da Salmon secondo il quale il lobo ghiandolare dell'ipofisi è l'ipotetico centro del sonno.

Io credo invece che si possa, per quanto più sopra ho detto, ritenere che il lobo ghiandolare dell'ipofisi, la cui importanza biologica risulta chiara da questi fatti, è *un organo complementare di quel gruppo di ghiandole che ha una funzione eminentemente antitossica*. Il riguardare così il lobo ghiandolare dell'ipofisi come organo complementare darebbe modo di rendersi conto del perchè in molti casi di ipofisiectomia non si ha una sindrome caratteristica e perchè in molti altri, come in quelli recenti di Fichera, si ha la sopravvivenza degli animali così operati.

Ciò però non toglie nulla alla sua importanza, ma meglio la lumeggia.

* * *

Sin qui abbiamo studiato la porzione anteriore del lobo ghiandolare, vediamone ora la porzione posteriore.

La porzione ghiandolare posteriore è costituita da cellule con nucleo piccolo, ricco di cromatina, con protoplasma granuloso, con corpo cellulare allungato. Questi elementi cellulari con la reazione nera assumono un aspetto che, per alcuni caratteri, ha somiglianza con quello delle cellule ependimali dalle quali però questi elementi differiscono perchè sono alquanto più grossi e più bassi.

Io rimando per una e più accurata descrizione di queste cellule ai miei lavori precedenti; noterò solo che nel primo lavoro io li interpretai, secondo il giudizio del prof. Golgi

---

(1) Oltre i lavori già citati vedi anche: « *Fatti ed ipotesi sullo studio del sonno* ». « *Rivista di Scienze matematiche, fisiche e naturali* », Pavia 1906. Un altro mio lavoro sul sonno apparirà quanto prima nella rivista « *Biologica* ».

e del compianto dottor Marenghi, sotto la direzione dei quali io in allora lavorava, per cellule glio-epiteliari; giudizio che poscia, su loro consiglio, nei miei lavori susseguenti dovetti lasciare a causa della natura citologica ed embriogenetica di questi elementi.

Noterò solo che tali cellule sono cilindriche; agli estremi però, ove la porzione anteriore si continua con la posteriore, si fanno più basse, cubiche, ricche delle granulazioni cromofile che più innanzi descrivo. Usando della colorazione con la ematossilina ferrica si vede che l'orletto di queste cellule presenta una finissima e tenue striatura.

Io ho descritto questa struttura nella porzione epiteliale posteriore sin dal 1900; e meglio la precisai nei lavori susseguenti. Tale reperto fu poscia confermato da Gentès, il quale chiamò tale porzione: foglietto juxtanervoso; egli anzi appoggia la idea da me dapprima espressa e poscia da me abbandonata che questa porzione sia di struttura nervosa (1). Bochenek e Boeke, il primo negli anfibî, il secondo nell'*Amphioxus* confermarono i miei reperti. Così Johnston nell'*Accipienser sturio*. Recentemente questo mio reperto fu confermato da Guerrini, da Sterzi, e da Pirrone, i quali, pur avendo usata la reazione nera di Golgi, pare non abbiano veduto il fitto plesso di fibre nervose e le ricche terminazioni nervose dei quali parlo più innanzi; essi infatti non fanno alcun cenno di questa fine caratteristica particolarità di struttura; questi miei reperti furono confermati in modo più preciso di recente da Pirrone, il quale ha usato il metodo al nitrato di argento di Ramõn y Cajal per le neurofibrille.

A precisare meglio quanto ho veduto, noterò che si ha qui a che fare con foglietto a pochi strati cellulari; le cellule sono disposte regolarmente quasi fossero una palizzata, una accanto all'altra.

Esso ravvolge il lobo nervoso e ne segue esattamente la

(1) In recenti lavori *Gentès* e *Pettit* però modificarono alquanto questa opinione. Avrò tra breve occasione di tornare su questo argomento.

curva convessa; il Lothringer nel cavallo, Pisenti e Collina in altri animali, osservarono che talora vi sono in esso dei follicoli, altri autori notarono che vi sono delle cavità cistiche. Ora, a parte il fatto che queste si possono formare nell'età senile e in alcuni processi patologici come appare dalle osservazioni di Comte, Benda e di Rogowitsch, una tale interpretazione non è esatta. Tale foglietto ai due estremi, in alcuni animali (cavallo, bue, cane, ecc.), si pieghetta più o meno riccamente; la cavità racchiusa in tali pieghe è però sempre in comunicazione con la cavità filiforme ad *U* che divide tale porzione posteriore dalla porzione anteriore. Di questo fatto è facile convincersi facendo delle sezioni in serie con le quali si dimostra che non esistono vere cavità cistiche in quanto che la formazione di tutte queste è dovuta ai pieghettamenti della parete epiteliale, sì che là dove la comunicazione non è compresa nel taglio si ha l'impressione di cavità cistiche.

L'epitelio ne è uniforme, cilindrico, alto quanto lo è lo spessore della parete stessa; il protoplasma presenta una buona quantità di granuli cromofoli (anfofili ed acidofili, fatto questo descritto anche da Launois).

Come io per il primo ho fatto rilevare, i preparati più interessanti si hanno con la reazione nera, con la quale è dato vedere che queste cellule hanno una certa lontana rassomiglianza, con le cellule dell'ependima; come queste hanno due prolungamenti: l'uno è rivolto verso la cavità filiforme ad *U* e talvolta si ramifica in due o tre, l'altro è più allargato ed è rivolto verso la superficie di contatto della porzione posteriore con il lobo nervoso. Il nucleo è piccolo, sposto verso il lobo nervoso. Fra queste cellule ve ne sono altre rotondeggianti che parmi possono interpretarsi, con Boeke e Bochenek, come cellule di sostegno.

Interessante è questo fatto illustrato da me nelle precedenti note, accompagnate da numerose figure dimostrative, e cioè che a questa porzione arrivano numerosissime fibre nervose dal lobo nervoso, o lobo posteriore dell'ipofisi, le quali a quello giungono direttamente dalle pareti infundibulari. Tali fibre nervose, dopo di aver formato un ricco plesso

alla superficie del lobo ghiandolare, entrano nella porzione posteriore suddescritta del lobo ghiandolare: esse sono in numero enorme; vi formano un ricco plesso che ravvolge le cellule cilindriche e vi terminano con ricchissime arborizzazioni terminali.

Allo scopo di studiare tale decorso delle fibre nervose è opportuno condurre le sezioni secondo il piano sagittale. In allora le sezioni mediane comprendono, oltre il lobo nervoso, anche il peduncolo ipofisario. Le fibre nervose che percorrono le pareti del *tuber cinereum* si raggruppano in fascio ed entrano nella parete del pedundolo ipofisario; sono numerosissime, fine, liscie; lo percorrono in tutta la sua lunghezza; sono perpendicolari alle cellule ependimali che rivestono la cavità infundibolare. In quel punto nel quale il peduncolo si ingrossa e diventa lobo nervoso, le fibre più esterne del fascio entrano nella parte della porzione posteriore del lobo ghiandolare che gli è addossata e si distribuiscono in essa. Le altre, che sono le più numerose, proseguono ed entrano nel lobo nervoso, quivi si allontanano le une dalle altre, si intrecciano, si anastomizzano, si dividono, percorrono il lobo nervoso in tutti i sensi e, giunte alla periferia, corrono parallele alla sua superficie, formando quivi un fitto plesso; poscia entrano nelle parete epiteliare posteriore, ove si distribuiscono dividendosi e anastomizzandosi e terminano tra le cellule cilindriche di quell'epitelio. La ricchezza delle finissime terminazioni in questo strato è veramente enorme. Il modo di comportarsi di esse è il solito; le fibre, entrate in questo strato, lo percorrono perpendicolarmente, danno rami collaterali numerossissimi che tendono anch'essi a tenere la medesima direzione, tutti finiscono con bottoncini, piccoli rigonfiamenti e placchette.

Come ho già dimostrato nei miei lavori precedenti, i nervi che si distribuiscono a questa porzione sono quindi di origine tutta diversa di quella dei nervi che si distribuiscono alla porzione anteriore del lobo ghiandolare, nè essi sono così numerosi e così riccamente distribuiti.

Ci possiamo noi dare una ragione di tanta diversità di struttura delle due porzioni? Io sino a qui non sono riuscito

a trovare fatti tali da aprire il campo ad una spiegazione fondata e certa; tuttavia per varie ragioni parmi di poter emettere un'ipotesi.

Le cellule cilindriche che costituiscono la porzione posteriore del lobo ghiandolare elaborano una sostanza particolare la quale viene riversata nelle cavità filiforme ad *U* che separa le due porzioni ghiandolari. Questa sostanza risulta di granulazioni anfofile ed acidofile, come già fu riconosciuto anche da Launois. Essa presenta persino delle vere zollette di sostanza cromofila.

Ora, dati gli intimi suddescritti rapporti del lobo nervoso con la porzione posteriore del lobo ghiandolare cui in tanta copia e in modo tanto caratteristico si distribuiscono i nervi, data la vicinanza di queste due porzioni, anteriore e posteriore del lobo ghiandolare, porzioni a struttura così diversa, io penso si possa emettere la seguente ipotesi:

Sotto la influenza di varie condizioni fisiologiche e probabilmente in rapporto con l'immissione in circolo delle sostanze tossiche risultanti dal ricambio, il lobo nervoso eccita la porzione posteriore del lobo ghiandolare cui manda in modo tanto caratteristico tanta copia di nervi; per questa eccitazione la porzione posteriore elabora la propria sostanza che, riversata nella cavità che separa le due porzioni, anteriore e posteriore, avrebbe il compito di eccitare l'elaborazione del secreto proprio della porzione anteriore. E siccome l'elaborazione di questo secreto segue sollecitamente, come abbiamo visto, la formazione di sostanze tossiche, noi avremmo in ciò una spiegazione del meccanismo della funzione antitossica dell'ipofisi.

Ciò naturalmente in via di pura ipotesi, al di fuori della quale rimangono i fatti più sopra descritti.

* * *

Riassumendo:

1) Il lobo ghiandolare dell'ipofisi è costituito da due porzioni, anteriore l'una, posteriore l'altra (derivata dalle relative pareti della tasca di Rathke) racchiudenti una cavità filiforme ad *U*.

2) La porzione anteriore è costituita di due tipi principali di cellule: cellule cromofile e cellule cromofobe.

Le cellule cromofili sono di tre categorie:

a) Cellule acidofile,

b) Cellule di transizione,

c) Cellule cianofile.

Esse elaborano due sostanze speciali, basofila, l'una, la quale è la più — e forse la sola — importante; acidofila l'altra, la quale ha molto minore importanza. Queste tre categorie di cellule non sono altro che studî funzionali diversi delle cellule cromofile, i quali conducono all'elaborazione di una sostanza caratteristica, basofila, che, probabilmente, è riversata nel circolo sanguigno.

3) Lo studio del conportamento della porzione anteriore del lobo ghiandolare dell'ipofisi nelle intossicazioni sperimentali e nel letargo invernale della marmotta fanno ritenere che questo organo ha una funzione antitossica complementare di quella della tiroide e delle capsule surrenali.

4) La porzione posteriore del lobo ghiandolare ha la forma di una sottile parete che si adatta all'intorno del lobo nervoso; i suoi estremi si riattaccano agli estremi della porzione anteriore del lobo ghiandolare; viene in questo modo racchiusa tra le due parti, posteriore ed anteriore del lobo ghiandolare, la cavità filiforme suddetta. La porzione posteriore è costituita da uno strato di cellule cilindriche e da cellule di sostegno. Ad essa si distribuiscono in quantità grandissima, e in modo tutto affatto caratteristico, i nervi provenienti dal lobo nervoso dell'ipofisi. Questa porzione posteriore elabora una sostanza caratteristica.

5) L'ipofisi è un organo a funzione antitossica complementare. che elabora nella porzione anteriore del lobo ghiandolare una sostanza specifica, la produzione della quale *in modo ipotetico* possiamo supporre avvenga per l'azione intermediaria del lobo nervoso sulla porzione posteriore del lobo ghiandolare.

Dal Convento di S. Pietro Ap. in Rezzato (Brescia), settembre 1906.

B. Morpurgo. R. Fusari, *Direttori responsabili.*

Ciriè, 1906 — Tipografia G. Capella, Via Garibaldi, n. 1.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXX. N. 28.

Istituto di Patologia generale della R. Università di Torino

La Direzione e l'Editore chiedono venia del ritardo verificatosi nella pubblicazione del presente fascicolo, ritardo da attribuirsi alla mancata consegna di una tavola da parte della litografia.

Una parte di queste deformazioni è dovuta alla diminuita resistenza della sostanza ossea che si adatta passivamente ai momenti meccanici, un'altra parte alla reazione osteoplastica eccitata da quegli stessi momenti.

Tutte queste influenze meccaniche possono però essere considerate come secondarie, in quanto che esse si esplicano sulle ossa già alterate.

Altre influenze, primarie, degli stessi fattori furono rilevate, oltre che nell'osteomalacia, nell'osteite fibrosa e nella carcinosi osteoplastica dal Recklinghausen (1), mediante un accurato studio delle localizzazioni di queste malattie.

Il presente studio sulle localizzazioni del processo osteomalacico fu eseguito su alcuni scheletri di topi affetti da quella malattia che, per brevità, ho chiamato osteomalacia, ma che, come altra volta accennai (confr. *Verh. d. deutsch.*

---

(1) Recklinghausen, ***Die fibröse oder deformirende Ostitis, die Osteolomalacie und die osteoplastische Carcinose, in ihren gegenseitigen Beziehungen*** (Separat-Abdruck aus der ***Rud. Virchow, zum 13 October 1891 gewidmeten Festschrift der Assistenten***).

pathol. Gesellsch., 3ª Tagung), ora si avvicina assai alla osteomalacia umana, ora piuttosto riproduce il quadro della osteite fibrosa.

Gli scheletri che ho scelto fra i molti della mia raccolta avevano la particolarità di non essere uniformemente alterati, non solo nelle diverse ossa, ma neppure nelle diverse parti di uno stesso osso, e presentavano quindi in modo speciale l'opportunità di stabilire qualche rapporto fra la localizzazione del processo malacico e certi momenti meccanici.

Ho considerato sempre una ben limitata parte dello scheletro e precisamente la zona distale del terzo medio della diafisi del femore.

La scelta di questa regione è stata determinata dalla configurazione semplicissima e costante della sezione dell'osso normale in questo luogo: essa si presenta della forma di un uovo, col maggior diametro nel piano frontale e col polo aguzzo rivolto all'esterno; la corteccia è tutta compatta, con contorno liscio, tanto verso il periostio che verso il midollo. Per queste ragioni anche le più lievi alterazioni della forma e della struttura possono essere facilmente segnalate.

Il metodo di studio che ho seguito consiste nella fissazione, decalcificazione ed indurimento dei femori interi e nel taglio di essi all'altezza fra il terzo medio e l'inferiore, col rasoio, a mano libera. Queste precauzioni furono prese per poter essere sempre consapevole della posizione della sezione in rapporto con quella naturale dell'osso.

Le sezioni, appena allestite, venivano deposte, senza capovolgerle, su una lastra porta-oggetti in una gocciola di glicerina allungata, e, al microscopio semplice, con la guida della sezione del moncone osseo che tenevo ben orientato fra le dita e che potevo con una lente discernere nei particolari del suo contorno, aggiustate con gli aghi nella posizione naturale e quindi coperte con la lastrina copri-oggetti.

Di queste sezioni, ingrandite col microscopio semplice, traevo uno schizzo, nel quale facevo ben risaltare quei particolari che potessero servire di punto di ritrovo per l'orientamento, ed indicavo le parti del contorno corrispondenti alle regioni anatomiche dell'osso: anteriore, posteriore, mediale e

laterale. Quindi trasportavo il preparato sotto il microscopio composto e, all'ingrandimento di 20 diametri, ne disegnavo accuratamente l'insieme ed i più importanti particolari col sussidio della camera di Apaty. Sui disegni così ricavati, ripetevo poi le indicazioni topografiche, quali risultavano dagli schizzi.

Tali minuziose cautele sono indispensabili per non smarrire l'orientamento delle sezioni e, quindi, per poter desumere i fatti relativi alle localizzazioni del processo morboso nelle diverse parti della corteccia ossea.

Le osservazioni fatte col metodo descritto sommano a trentatrè. Però di esse soltanto ventinove sono di alterazione parziale della corteccia; quattro sono di rarefazione totale, ma non uniforme. Questi quattro casi non rappresentano che esempi di un fatto molto frequente e che acquista importanza, quando sia messo in relazione con quelli osservati negli altri ventinove.

Noterò che, in generale, gli scheletri, dai quali ho rilevato questo materiale di studio, non erano notevolmente deformi e, per ciò, che i fattori meccanici che si sviluppavano nell'uso dello scheletro non potevano differire essenzialmente da quelli normali.

Premessi tali avvertimenti, basterà che io richiami l'attenzione sulle figure che rappresentano le sezioni di alcuni dei femori alterati (Tav. XVII, fig. 2-24) in confronto di quella dell'osso sano (Tav. XVII, fig. 1).

In primo luogo risulta che le sezioni sono più o meno ingrandite e deformate. L'ingrandimento è tanto più forte, quanto più estesa è la trasformazione spugnosa della corteccia, e deriva dallo spostamento delle lamelle ossee, in parte rammollite e corrose dal midollo invasore, e dalla formazione di lamelle nuove. La corteccia diviene turgida e si stringe sempre più dappresso all'asse, producendo l'impicciolimento del canale midollare. Perciò, quando l'alterazione della corteccia è parziale od ineguale, se il processo è al di là dei gradi minimi o delle fasi iniziali, si ha uno spostamento eccentrico del canale centrale verso le parti meno alterate (fig. 8, 12, 17, 23).

La forma delle sezioni, in parte per i momenti ora ac-

cennati, in parte per la pressione ed il tiro dei muscoli, è mutata da quella ovale in una triangolare o quadrangolare, con angoli smussi e pizzi più o meno stirati (fig. 17, 23, 24).

Per ciò che riguarda la trasformazione dell'osso compatto in ispugnoso, in diciannove delle sezioni considerate trovai la localizzazione del processo alla metà posteriore della corteccia, ora più strettamente limitata al lato posteriore (fig. 2, 3), ora estesa anche alla metà posteriore dei lati interno ed esterno, con prevalenza in quest'ultimo (fig. 5-9, 12, 13). In alcune delle stesse sezioni, l'alterazione è di poca entità ed è rappresentata appena dalla dilatazione di qualche canale vascolare o da qualche lacuna midollare, senza ispessimento notevole o deformazione della corteccia; nondimeno la localizzazione è assai bene delineata (fig. 2, 3).

In altre 10 sezioni l'alterazione di struttura è più estesa e si diffonde, per così dire, gradatamente dalla metà posteriore verso l'avanti, ora interessando i lati esterno ed interno, ora occupando più o meno anche il lato anteriore dell'osso. Ad onta di questa maggiore diffusione del processo, risalta assai bene la sua principale sede nella parte posteriore ed esterna della corteccia (fig. 15-20).

Le quattro ultime sezioni (fig. 21-24) mostrano che, sebbene tutto quanto l'anello della sezione abbia subito più o meno completamente la trasformazione spugnosa, vi è sempre una notevole differenza nel grado dello sviluppo di detta trasformazione ed ancor più nell'ispessimento della corteccia a favore della regione posteriore ed esterna. Perciò, anche in queste sezioni, sebbene sia spugnosa tutta la corteccia, il canale midollare appare, oltrechè impicciolito, spostato in avanti e in dentro.

Dal complesso di tutte queste osservazioni risulta che, nella regione fra il terzo medio e quello inferiore del femore, la metà posteriore della corteccia ossea è predisposta alla localizzazione del processo osteomalacico.

* * *

Se ora ci domandiamo quali possano essere i fattori di codesta predisposizione locale, dobbiamo, in primo luogo, ricercare se essi non consistano per avventura in differenze di

costituzione fra la metà anteriore e quella posteriore della corteccia del femore normale. Questa spiegazione può essere tranquillamente eliminata; perchè nè nella distribuzione delle lamelle, nè in quella dei canali vascolari vi sono notevoli disuguaglianze. Il solo fatto che può essere riscontrato nei femori di grossi esemplari adulti è un lieve grado di maggiore robustezza della zona delle lamelle generali esterne nella parte posteriore ed esterna: in quel luogo appunto nel quale si manifesta la predisposizione al processo malacico.

Del pari si può escludere una ineguale distribuzione dei vasi sanguigni del midollo: nella regione che ho studiata i vasi irradiano molto regolarmente dal centro del midollo verso tutte le parti della corteccia.

Nell'osso stesso, dunque, non troviamo ragione di una predisposizione anatomica.

Considerando invece le inserzioni muscolari fra il terzo medio e quello inferiore del femore, ci colpisce il fatto che alla metà posteriore dell'osso si attacca il potente gruppo muscolare che corrisponde agli adduttori grande e medio dell'uomo.

Le fibre di questi muscoli hanno una direzione obliqua, che forma con l'asse del femore un angolo di 30-40 gradi e in parte si inseriscono direttamente sull'osso, in parte avvolgono la sua superficie posteriore e si inseriscono verso il lato esterno: esse esercitano un tiro obliquo ed una pressione dall'indietro verso l'avanti.

Nella parte anteriore della stessa regione del femore prendono attacco le fibre del crurale, molto meno numerose e con decorso quasi parallelo alla superficie dell'osso.

Se ora noi confrontiamo una sezione fra il terzo medio e l'inferiore di un femore normale, nella quale siano conservati i rapporti con i muscoli che vi prendono inserzione, e la confrontiamo con le 19, nelle quali vi è lesione malacica limitata, risulta molto chiaramente che il segmento dell' osso, predisposto alle alterazioni, è precisamente quello che dà inserzione al gruppo degli adduttori.

Oltre a ciò, quello stesso segmento è, anche nei casi nei quali l'alterazione è più diffusa, evidentemente il preferito.

Questi rilievi ci autorizzano a supporre un intimo rapporto

causale fra la localizzazione del processo malacico e il tiro dei muscoli adduttori.

Può tuttavia restare dubbio se le alterazioni che noi abbiamo trovato limitate, esprimano veramente una disposizione locale allo sviluppo del processo in rapporto del tiro dei muscoli, o se piuttosto esse non rappresentino un fatto consecutivo al rammollimento dell'osso.

Contro questa supposizione parlerebbe, invero, già la comparsa e la persistenza delle alterazioni strutturali in una determinata zona, senza partecipazione o con minima partecipazione delle altre. Per quanto lieve sia il processo, quando esista un tale grado di rammollimento che permetta per il tiro dei muscoli notevoli spostamenti di lamelle della compatta, dobbiamo ritenere che, anche là dove il fattore meccanico sia assente o di lieve grado, esistano fatti di demolizione d'osso e di invasione di midollo sicuramente riconoscibili.

Ma più di questo ragionamento ha valore l'osservazione della localizzazione primitiva del processo in periodi precoci del suo sviluppo. Il raccogliere un materiale adatto a tale verifica è estremamente difficile, per una serie di ragioni che ho altra volta esposte e che qui non occorre di ripetere (1). Nondimeno, ho avuto la ventura di poter esaminare alcuni di questi casi, ed uno di essi sopratutto è importante, perchè la corteccia si presenta per la massima parte, e specialmente nella zona periferica, ancora perfettamente compatta e resistente, ed il processo di demolizione ossea si manifesta soltanto con l'allargamento di canali vascolari in vicinanza del midollo. Orbene, il segmento nel quale tale demolizione si è iniziata è per l'appunto quello posteriore esterno (Tav. XVIII, fig. 1). In questa stessa regione si vede un notevole ispessimento dello strato endostale (Tav. XVIII, fig. 1, *en*), ispessimento che, come ho dimostrato (2), è fino dall'inizio compagno del processo di demolizione ossea.

---

(1) Morpurgo, Ricerche sulle alterazioni osteomalaciche iniziali dei ratti albini. *Atti della R. Accad. dei Fisiocritici di Siena.* Serie IV, vol. XIV, 1902.

(2) loc. cit.

Qui non si può ammettere che l'azione dei muscoli sia stata secondaria al rammollimento dell'osso, ma è indispensabile di riconoscere una vera predisposizione locale.

A questo quadro fa riscontro quello rappresentato nella fig. 2 della Tav. XVIII, e che proviene dal femore di un topo adulto, infettato da oltre un anno e mezzo.

Il processo, assai mite, non produsse deformità dello scheletro, e la rarefazione ossea, ormai stabilita, è rimasta limitata ad una regione perfettamente corrispondente a quella primitivamente invasa nel caso precedente di alterazione precoce. L'indebolimento della corteccia, dipendente dalla rarefazione parziale, appare compensato da un rinforzo delle lamelle esterne nella regione posteriore esterna.

Il processo all'inizio e quello che è rimasto sempre limitato si svolsero sotto l'influenza predisponente della stessa causa meccanica, il tiro degli aduttori.

Oltre a queste osservazioni sul femore, molte potrebbero essere addotte di altre ossa, nelle quali, essendo il processo limitato od iniziale, la rarefazione interessò dapprima od in special modo i luoghi più fortemente soggetti alle azioni dei muscoli, come le spine e le creste; ma in nessun'altra parte dello scheletro, più che nel terzo inferiore del femore, è evidente la trasformazione spugnosa di una intera regione della corteccia, prima compatta.

Le azioni meccaniche, come fattori determinanti le localizzazioni di osteomalacia e di osteite fibrosa, furono ben valutate dal *Recklinghausen* (loc. cit.), il quale ritiene che esse provochino per mezzo degli apparecchi sensibili dei vasi sanguigni iperemie attive e passive e, conseguentemente, eccessiva demolizione e produzione ossea.

Le mie osservazioni parlano decisamente in favore dell'intervento delle azioni meccaniche e particolarmente del tiro dei muscoli nel determinare negli organismi infetti col diplococco dell'osteomalacia dei topi le prime e principali localizzazioni del processo.

Spiegazione delle figure.

Tav. XVII.

Rappresenta, ridotte all'ingrandimento di 9 diametri, le sezioni trasverse dei femori nel piano fra il 1|3 medio ed il 1|3 inferiore della diafisi.

Le lettere ai lati di ogni figura servono ad indicare le faccie delle sezioni rispetto ai piani del corpo.

a = faccia anteriore; *p* = faccia posteriore; *e* = faccia esterna (laterale); *i* = faccia interna (mediale).

La fig. 1 è la sezione del femore di un topo adulto normale. Le altre: 2-24, sono di topi più o meno gravemente osteomalacici.

Tav. XVIII.

Fig. 1. — Sezione trasversa del femore del topo n. 184, sacrificato 48 giorni dopo l'inoculazione dei diplococchi. La sezione corrisponde ad un piano un po' al di sopra di quello limite fra il 1|3 medio e il 1|3 inferiore della diafisi: per ciò il suo contorno non è ovale, ma un po' angoloso e manifesta (in *e*) l'inizio della cresta intertrocanterica.

Le lettere *a*, *p*, *e*, *i* hanno lo stesso significato che quelle della Tav. XVII; *en* = strato endostale, ricco di cellule affusate, senza elementi midollari.

Fig. 2. — Sezione trasversa del femore del topo n. 78, sacrificato un anno e tre mesi dopo l'inoculazione. Localizzazione della rarefazione identica a quella della fig. 1. Il contenuto dei canali e degli spazii midollari nella corteccia (faccia *p*.) è molto più chiaro che non nella fig. 1, perchè il midollo in questo caso di alterazione antica e stabilita è divenuto grasso.

I contorni di queste due figure furono tracciati con la camera di *Apaty* all'ingrandimento di 22 diametri.

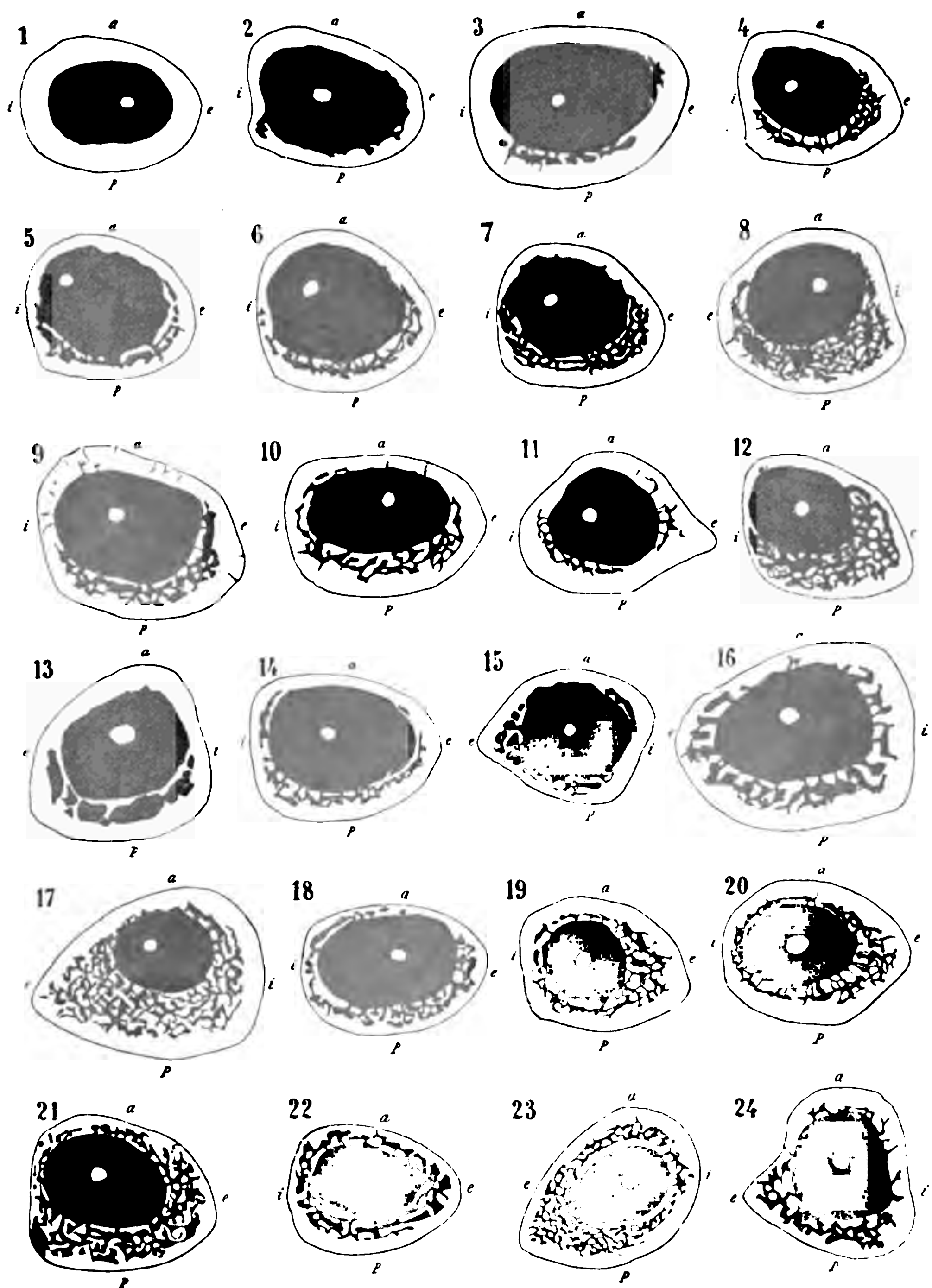

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

Fig. 1.

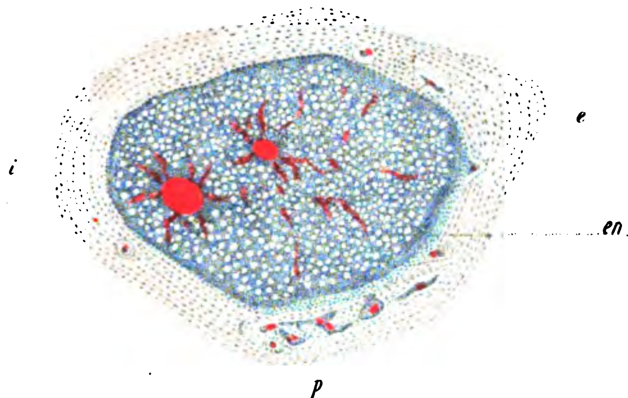
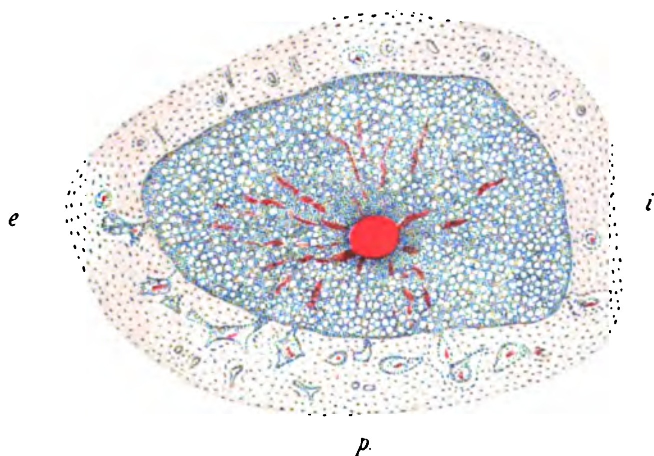


Fig. 2



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 29.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Torino

Prof. Pio **FOÀ**

Contributo alla conoscenza degli elementi costitutivi della polpa splenica

Ricerche anatomiche e sperimentali

Tav. XIX

Da alcuni anni gli studiosi hanno rivolto in modo particolare la loro attenzione agli elementi della polpa splenica, essendo rimaste tuttora insolute alcune questioni sulla fisiologia normale e patologica della milza.

Confermata nella vita embrionale (Foà e Salvioli) e riprodotta sperimentalmente negli animali adulti la ematopoesi splenica (Bizzozero e Salvioli), era sempre da risolvere il quesito se la presenza di normoblasti nella milza fosse dovuto alla loro produzione locale, oppure al deposito in essa di elementi provenienti in ogni caso dal midollo delle ossa.

Negata dapprima, in base a taluni esperimenti, ogni facoltà alla milza di produrre dei leucociti; ridotta ad una funzione passiva o di deposito, tutt'al più seguita da una moltiplicazione degli elementi in sito, la partecipazione della milza nelle leucemie e in taluni morbi d'infezione, sembrava tale dottrina dovesse prevalere definitivamente, quando in questi ultimi anni per parte di molti autori si è richiamata l'attenzione degli studiosi sulla reale presenza nella milza in casi d'infezioni acute, e talvolta anche nelle milze normali, di elementi mononucleati con protoplasma fornito di granuli neutrofili, identici ai mielociti, onde si è definita col nome

di «reazione mieloide della milza» (Dominici), la presenza nella polpa splenica di elementi simili a quelli del midollo delle ossa, essendo ritenuti anche questi ultimi come elementi propri del parenchima splenico.

Frattanto la tecnica istologica ha introdotto nuovi metodi per dimostrare la presenza di leucociti granulosi anche nei tessuti, e in questi ultimi tempi oltre alla soluzione triacida di Ehrlich, si adoperarono la soluzione nota col nome di Giemsa, e l'altra di May-Grünwald; la prima impiegata più specialmente da Schridde, la seconda affatto recentemente da Zielen, coll'uso dell'acetone come disidratante.

Anche i preparati per fissazione sui vetrini, oltre il classico metodo di Ehrlich, si giovano assai per talune particolarità dei nuovi metodi di colorazione di May-Grünwald e di Giemsa, e a completare la preparazione della polpa splenica nei tagli, giova altresì l'impiego ben noto della miscela di pironina e verde di metile, con opportuni metodi di fissazione. Per tutto ciò era pregio dell'opera di procedere ad una specie di revisione di taluni processi patologici, quali si manifestano spontaneamente, o quali si possono sperimentalmente riprodurre, colla scorta di nuovi metodi d'indagine e delle nuove cognizioni acquisite.

Le mie indagini si rivolsero sia ai reperti cadaverici in varie sorta di malattie, sia ai reperti ottenuti sperimentalmente negli animali in varie circostanze. Quelle però, non si sono limitate a rilevare la presenza nella milza di normoblasti e di mielociti, ma anche le manifestazioni di risvegliata nutrizione negli elementi cellulari propri del parenchima splenico, e la presenza nella milza di quegli elementi che in un vecchio mio lavoro pubblicato col compianto Prof. Tito Carbone, ho ritenute identiche alle piastrine del sangue circolante (*Beiträge zur Histologie u. Physiopathologie der Milz der Säugethiere,* «Ziegler's Beiträge», Bd. V, 112, 1889) e che furono sostanzialmente confermate da Aschoff (Virchow's Archiv, Bd. 130, 1892).

A questo proposito rilevo in primo luogo che il metodo di Giemsa è certamente il migliore di quanti furono in uso finora per colorare le piastrine del sangue. Io ho trovato che

si possono adoperare tre metodi di fissazione: o l'alcool, o il riscaldamento alla fiamma passando tre volte il vetrino come si fa per i bacteri, oppure il lento riscaldamento alla stufa a 90°-95° per due ore. Si colorano i vetrini passati tre volte alla fiamma col liquido di Giemsa in toto, oppure allungato (2: 20), secondo la concentrazione della soluzione originale come viene dalla fabbrica (Grübler), per 3-5 minuti, nel primo caso, e per mezz'ora nel secondo caso, indi si lavano, si asciugano sulla fiamma e si montano in balsamo. Oppure si colorano i vetrini fissati 10 minuti in alcool, o riscaldati a 90°, in una soluzione allungata di Giemsa, per 4 ore o anche più, sino a 24 indifferentemente. Di solito io allestisco preparati alla fiamma e alla stufa; nei primi si vede la colorazione dell'alone protoplasmatico e della sostanze nucleare, il primo in azzurro pallido e la seconda in rosso-violetto; nei secondi si vede preferibilmente colorata la sostanza nucleare in rosso-violetto, mentre il protoplasma vi è un po' meno distinto. Il sangue del cane si presta assai bene sia per la grossezza delle sue piastrine, sia per il contorno molto spiccato che esse presentano. Rilevo fin d'ora che nei preparati a lento riscaldamento sino a 90° per due ore, spesso i globuli rossi non sono completamente fissati, onde colla colorazione di Giemsa si mette in evidenza il protoplasma colorato in azzurro chiaro del globulo rosso e il rispettivo corpuscolo interno colorato vivamente in azzurro carico. Accanto a questi globuli rossi così colorati si vedono le piastrine di cui nei preparati ben riusciti è facile rilevare i caratteri che le distinguono dai corpuscoli interni dei globuli rossi.

Le piastrine presentano forma, grandezza, composizione e colorazione diverse; sono infatti più grandi, spesso ovali e hanno una sostanza cromatica punteggiata colorata in rosso-violetto. Questo fatto di metacromasia è facile a dimostrarsi nelle piastrine, e non si vede mai nel corpuscolo interno dei globuli rossi. Sul differente modo di colorarsi col metodo Romanowsky delle piastrine e del corpuscolo interno dei globuli rossi, io ho già altra volta richiamato l'attenzione degli studiosi (Vedi: P. Foà, *Sur les plaquettes du sang,* « Archives Italiennes de

Biologie », tome 33, fasc. 1, Turin, 1900); ora ripetendo le preparazioni colle modificazioni del metodo Romanowsky proposte da Giemsa, ottenni di nuovo la dimostrazione del mio asserto. Ma anche indipendentemente dalla questione dei rapporti delle piastrine coi globuli rossi, resta il fatto dell'eccellenza del metodo Giemsa per la colorazione delle piastrine del sangue. Risultati ugualmente dimostrativi si possono ottenere colla polpa splenica, strisciata su vetrini ben ripuliti e senza alcuna aggiunta. Indi si passano i vetrini tre volte attraverso la fiamma, o si tengono per due ore a 90° alla stufa. Nel primo caso, come per il sangue, si colorano per 3-5 minuti col liquido di Giemsa non diluito oppure in una diluizione al 2: 20 di acqua per mezz'ora, secondo la concentrazione del prodotto come viene dalla fabbrica, e si vedono elementi con granuli violetti al centro e con alone azzurro alla periferia; nel secondo caso, si tengono parecchie ore nella diluizione della materia colorante, 2 goccie su 20 di acqua, indi si lavano e si asciugano sulla fiamma. Nei preparati a 90° i cumuli si vedono assai distinti, ma come corpuscoli violetti, senza alone (vedi fig. 4). Strisciando ghiandole linfatiche o fegato o midollo delle ossa non si hanno i risultati che si ottengono colla polpa splenica. Non già che manchino delle particelle colorate anche nei preparati per strisciamento fatti con altri organi, ma esse sono uniformemente tinte in azzurro pallido e senza differenziazione di parti; invece, nei preparati di milza ben riusciti si vedono dei corpicciuoli e degli elementi con protoplasma tenue azzurrognolo e con un contenuto granulare rosso-violetto (v. figg. 2, 3).

Vi sono di tali elementi isolati, ma il massimo numero formano dei cumuli più o meno grossi, e fra essi si trova spesso un più grosso elemento o un più grosso corpicciuolo colorato in violetto e circondato da elementi o da corpicciuoli più piccoli tenuti insieme in accumuli. Le milze di cavia, di coniglio, di cane e di uomo e quelle dei rispettivi feti dànno tutte il reperto che ho accennato, o che io per brevità di linguaggio e per il significato che attribuisco agli elementi descritti, denomino senz'altro come reperto di *piastrine della milza.*

Nelle ghiandole linfatiche vi sono talora dei corpicciuoli che si colorano in violetto col Giemsa come segue della parte granulosa delle piastrine, ma quegli stessi si colorano in rosso colla pironina e non sono che blocchetti staccati di protoplasma. Le piastrine non si colorano, invece, a quel modo colla pironina.

Una serie svariata di esperienze ho eseguito nel coniglio, cominciando dal semplice salasso allo scopo di verificare la così detta trasformazione mieloide della milza. Ognuno sa che la milza del coniglio difficilmente risponde al salasso colla presenza di normoblasti; certo non vi ha confronto possibile su tale rapporto fra coniglio e cavia, la cui milza risponde presto ed abbondantemente. Talora si trovano conigli che sopportano bene diversi piccoli salassi, e nei quali si perviene a riscontrare nella milza alcuni pallidi normoblasti: molto spesso, però. non si ha, o è minima la reazione normoblastica nella milza del coniglio. Invece, nelle milze dei conigli salassati ripetutamente si ha una copia abbondante di leucociti eosinofili e di leucociti pseudoeosinofili e qualche elemento simile ai mielociti. Tra i primi ve ne sono di quelli a nucleo polimorfo e piccolo, altri a grosso nucleo appena un po' riforme, evidentemente giovani; altri, infine, a nucleo rotondo e a protoplasma con granuli pseudoeosinofili. Vi sono grossi elementi mononucleati che colorati col metodo Giemsa presentano granuli azzurri e granuli rossi, come si vedono anche nel midollo delle ossa. Qua e là si trova qualche normoblasto pallido, senza alcun accenno a proliferare. Nell'insieme, queste milze di conigli salassati offrono una reazione *mielocitica* piuttosto che *mieloide* nel senso vero dell'espressione, perchè se vi sono parecchi leucociti di ogni varietà, comprese le forme giovani mononucleari, scarsa, invece, e talvolta mancante affatto è la reazione normoblastica. Inoltre è da osservare che vi sono milze di conigli normali del peso di 1200-1400 grammi che presentano pure un certo numero di leucociti di ogni varietà e qualche raro mielocito. Questo potrebbe dunque essere ritenuto un elemento normale della milza del coniglio, sebbene non si possa escludere in modo assoluto che sia provenuto dal midollo delle ossa, non po-

tendo noi conoscere esattamente le vere condizioni del circolo in questo ultimo organo, in ogni fase precedente della vita dell'animale in osservazione. Nelle milze di conigli salassati più volte ho trovato rari e piccoli i cumuli di piastrine, i quali, invece, sono molto evidenti, numerosi e bene conservati nelle milze di conigli normali.

Nelle milze di conigli, ai quali ho provocato delle *epatiti necrotiche* colla iniezione parenchimatosa nel fegato di estratto di capsule surrenali di vitello o di cavia, ho trovato dopo 5-6 giorni dalla operazione, riuscita senza complicazioni da parte del peritoneo, una viva reazione da parte dei follicoli linfatici della milza rispettiva, i quali presentavano sia nelle parti centrali, sia alla periferia numerose grosse cellule vivamente basofili, con molte figure cariocinetiche. Meno attiva è la polpa i cui cordoni presentano poche cellule giovani a granoplasma basofilo; parecchi leucociti polimorfi e qualche raro mielocito si vedono in preparati per strisciamento colorati o coll'Ehrlich, o col Giemsa, o col May-Grünwald.

Nulla di particolare offrono in questi casi le piastrine della milza. L'esame per strisciamento del fegato su vetrini colorati col Giemsa, non rilevò nessun cumulo di piastrine. Ad ogni caso di epatiti necrotiche sperimentalmente provocate, ho veduto rispecchiarsi il processo infiammatorio nella milza in cui si rileva l'accumularsi di molti leucociti. Più difficile è rilevare il caso inverso, cioè l'accumulo di leucociti nel fegato, producendo sperimentalmente una splenite necrotica nel medesimo animale. Però, esaminando dei fegati di coniglio, nella milza dei quali fu iniettata una piccola quantità di sospensione di carmino, si è trovato che in alcuni vasi del fegato esistono degli elementi incolori contenenti granuli di carmino, e in un cane, nella milza del quale era stata fatta un'iniezione di estratto di capsule surrenali di vitello in diversi punti, si è trovato nel fegato la presenza di piccoli focolai in cui i vasi capillari del lobulo erano zaffati da numerose cellule mononucleari, le quali erano forse cellule della polpa splenica meccanicamente staccate dal liquido iniettato e trasportate col circolo sanguigno.

Queste ricerche furono eseguite nel mio laboratorio dal Dr. Baggio, il quale fece dei raffronti sulla diffusione del carmino iniettato nella milza oppure nel fegato, colla successiva localizzazione rispettiva nel fegato, oppure nella milza, e trovò che dalla milza si diffonde il carmino irregolarmente nel fegato arrestandosi di preferenza nel lume di alcuni vasi interlòbulari; invece, dal fegato il carmino si distribuisce uniformemente per tutto il parenchima della milza (1).

Ho esaminato molte milze di cavie che furono operate di iniezioni ripetute nella cavità peritoneale di piccole dosi di proteina Coli, ossia di estratti acquoso-glicerici di corpi di bacillus Coli. Le dette milze offrivano dopo 3-5 iniezioni di 2-4 cc., ciascuna una reazione caratteristica consistente nella ricchezza di protoplasma vivamente basofilo che acquistano gli elementi della polpa, e nella copia grande di cellule basofili intorno alle trabecole e lungo le pareti vasali. In talune di quelle milze era anche palese la presenza di numerosi megacariociti in vario stadio di sviluppo, e per il fatto che in moltissimi altri casi non ho visto lo stesso reperto, sarei spinto a supporre che anche questo indichi una reazione della polpa splenica alla sostanza iniettata. Questo esito fu costante nelle cavie trattate coll'estratto glicerico di b. Coli, scarsissimo era, invece, negli animali trattati cogli estratti glicerici di b. tifi, e raro se ne ebbe cogli estratti di stafilococco. Una più moderata reazione perivascolare di cellule a protoplasma ricco e basofilo si ebbe parzialmente coll'iniezione peritoneale di una coltura in brodo di bacilli di tifo uccisi coll'etere.

Esaminai di nuovo coi nuovi metodi le milze di cavie alle quali aveva legato da 10-14 giorni il dotto coledoco. I tagli presentano follicoli linfatici poco attivi prevalentemente costituiti da linfociti piccoli. Accumuli di cellule a ricco protoplasma basofilo intorno ai vasi e accanto alle trabecole; molti macrofagi con resti di leucociti; molte globulifere e pigmentifere; notevolissima quantità di normoblasti di varia grossezza: molto abbondanti i leucociti polimorfi e scarsa pre-

---

(1) Vedi anche su questo argomento: Borrisowa, *Virchow's Archiv*, 172: Beiträge zur Ketniss der Bantischen Krankheit.

senza di mielociti. Già in un mio lavoro precedente (vedi Foà, *Sulla produzione cellulare nella infiammazione*, memoria dell'Accademia delle Scienze, Torino, 1901) avevo descritto l'attività ematopoetica delle milze delle cavie cui si è fatta la legatura del dotto coledoco. Questo reperto venne più tardi confermato dal Dottor Louis Ribadeau-Dumas in un lavoro intitolato: *Ictère et Splenomegalie,* Paris, Jules Rousset, 1904; e attualmente io confermo di questo stesso autore l'osservazione della presenza di mononucleati a granuli pseudoesinofili (mielociti), onde nel caso attuale può realmente parlarsi di reazione *mieloide* della milza, poichè in essa sono presenti mielociti e normoblasti. La reazione normoblastica è in questi casi molto più viva e più costante della reazione mielocitica.

Un'ultima serie di esperienze riguarda l'iniezione di estratto di capsule di vitello nel parenchima della milza di coniglio o di cavia. Nei tagli di milze operate già da 4-6 giorni si osserva in primo luogo che intorno ai focolai necrotici evvi una vivace reazione da parte del parenchima, nel quale, sia intorno ai follicoli linfatici, sia intorno ai vasi e accanto alle trabecole si trovano abbondanti cumuli di cellule ricche di protoplasma vivamente basofilo. Ma in queste milze i centri principali di attività sono i follicoli linfatici, i quali sia nel centro, sia alla periferia presentano molte cellule grosse vivamente basofili, mentre le lacune venose della polpa sono rigurgitanti di sangue. Quando si esaminano queste milze dopo 5-6 giorni dall'operazione si trovano i cordoni della polpa ricchi di linfociti piccoli. I polimorfi sono abbondanti, e si trova un gran numero di accumuli di piastrine ben conservate. Nei preparati passati tre volte attraverso la fiamma si vede colorato in azzurro il protoplasma delle piastrine, in cui stanno i cumuli di granuli nucleari di colore rosso-violetto, e nei preparati riscaldati nella stufa per due ore a 90° si vedono i cumuli indicati dall'aggregazione distinta di granuli rosso-violetto il cui protoplasma circostante rimase incoloro. Tra i cumuli di piccole piastrine se ne vedono spesso di più grosse il doppio, quasi le prime derivassero da una divisione delle seconde. Anche nei tagli, e sopratutto in quelli fatti su

milze fissate in Zenker e colorate con ematossilina ed eosina, si possono scorgere cumuli di piastrine nelle lacune venose, e piastrine isolate nel reticolo della milza.

L'infiammazione provocata nella milza sembra che talora esageri il numero dei cumuli di piastrine; in altri casi però, la differenza è piccola tra la milza normale e la milza infiammata, onde su ciò non si può trarre altra conclusione, che è inverosimile che i detti accumuli derivino da un passivo depositarsi di piastrine del sangue nei vasi della polpa a causa dell'irritazione flogistica, essendo essi esistenti anche nella milza normale e conservando essi la loro individualità anche dopo la provocata infiammazione. Gli estratti di capsule di coniglio, di cavia e di cane sono meno attivi di quelli di capsule di vitello, e questo sia per il coniglio, sia per il cane.

Prima di trarre alcune altre conseguenze dall'insieme delle mie esperienze, riferirò anche quelle che ho compiute con pari intenti sul cane.

Assoggettai dapprima alcuni cani a ripetuti e abbondanti salassi. Naturalmente qui non si trattava di trovare cose nuove, ma sibbene di ricercare come si mettessero in evidenza le cose note adoperando i metodi più recenti d'indagine.

La reazione della milza del cane alle abbondanti emorragie è veramente tipica e completa. Abbondantissima e succosa la polpa, attivo l'apparato linfatico. Nei tagli di pezzi fissati nel liquido Foà, o in Formol-Muller, o in Zenker, si poteva mettere in piena evidenza l'attività proliferante e l'esagerazione nutrizia di tutti gli elementi, cioè delle cellule spleniche, delle plasmacellule e dei linfociti. Le prime, colorate colla miscela di pironina e verde-metile, erano a protoplasma rosa e nucleo violetto chiaro; le seconde presentavano la solita vivace basofilia, e nuclei di linfociti di color azzuro intenso si distinguevano facilmente nei follicoli e anche lungo i cordoni della polpa. Nella polpa abbondavano altresì i megacariociti. Abbondanti nei preparati per strisciamento e colorati dopo fissazione al calore sia coll'ematossilina eosina, sia colla triacida o col Giemsa o col May-Grünwald, si vedeva una quantità notevole di eritroblasti e di normoblasti, molti polimorfi e diversi mielociti.

Quindi una vera reazione mieloide completa e insieme una reazione spleno-linfatica e plasmacellulare. I diversi metodi giovano ciascuno di essi per porre meglio in rilievo particolari elementi. Ritengo sia da preferire sui vetrini l'ematossilina-eosina per gli eritroblasti, la triacida o il Giemsa o il May-Grünwald per le varie qualità di leucociti e per i mielociti. Nei tagli di pezzi fissati in liquido Foà preferisco la miscela di pironina e verde metile per la splendida colorazione basofila dell'abbondante protoplasma degli elementi giovani in genere e delle plasmacellule in ispecie. Discretamente utile è anche l'uso del liquido di Zenker coll'ematossilina-eosina o col liquido di May-Grünwald per leucociti granulosi e per le piastrine, sebbene queste ultime nei tagli sia difficile a metterle in evidenza con certezza che siano realmente piastrine, e non si presentino mai colla differenziazione delle due sostanze che le compongono. Nelle milze dei cani molto salassati le piastrine sono scarse. Queste si possono anche mettere in evidenza abbastanza bene in pezzi fissati col metodo di Marchi e colorati con ematossilina, oppure in pezzi fissati in alcool e colorati col Giemsa: però, ripeto, nei tagli non si ottengono mai preparati pienamente soddisfacenti, e la ricerca delle piastrine è meglio eseguirla sui vetrini per strisciamento, senza liquido d'aggiunta, fissati al calore, come ho descritto più sopra, oppure in alcool, e colorati col liquido di Giemsa.

Una lunga serie di esperienze ho eseguito col metodo adoperato da Bizzozero (« Archivio per le Scienze Mediche », vol. 15, 1891) per lo studio della riproduzione delle piastrine nel sangue circolante, vale a dire coi salassi copiosi e ripetuti, immediatamente seguiti da altrettante trasfusioni del sangue estratto e defibrinato. Praticai le esperienze sia col metodo di Bizzozero, sia colla modificazione proposta da Sacerdotti («Archivio per le Scienze Mediche», vol. 25, 1901), la quale consiste nel dissanguare il cane da esperimento e nel sostituire lentamente il sangue estratto con altro sangue defibrinato già preparato in precedenza e tolto ad un altro cane, sia infine introducendo dopo il salasso del sangue omogeneo defibrinato e allungato per una terza parte con una soluzione isotonica di

cloruro di sodio. È noto che le piastrine nel sangue circolante non scompaiono mai del tutto, e che dopo un abbassamento notevole del numero esse riprendono il numero preesistente o anche lo sorpassano. Io trovai un discreto numero di piastrine nel sangue anche subito dopo l'operazione, e credo che appartenessero alla circolazione periferica della cute. Può seguire, invece, che il giorno appresso le piastrine siano straordinariamente scarse, come a dire una o due in ogni campo microscopico, ma ben tosto al terzo giorno le piastrine sono abbondanti e spesso molto grosse e ovali e ben contornate, e nei preparati fissati al calore e colorati col liquido di Giemsa si scorgono dei cumuli di granuli cromatici, ora al centro, ora divisi in due gruppi ai poli del corpicciuolo. Talora appariscono figure di apparente strozzamento della piastrina, ma è difficile determinare con ogni certezza che si tratti di un processo di scissione, essendo le piastrine troppo spesso agglutinate tra loro, onde la figura che pare dovuta a scissione potrebbe essere dovuta alla riunione di due piastrine tra loro. Però talvolta si hanno forme allungate con due segmenti tenuti insieme da un sottile prolungamento, oppure in talune forme isolate si vedeno nettamente due cumuli di granulazioni ai due poli dell'elemento.

Nella più parte delle mie esperienze ho lasciato trascorrere 5-6 giorni prima di esaminare istologicamente la milza, e in quelle meglio riuscite, cioè senza alcuna complicazione da parte delle ferite o negli organi dell'animale stesso, ho riscontrato che non più numerosi nè più grossi del normale erano i cumuli di piastrine nei preparati di milza su vetrini, in cui erano invece abbondantissimi i leucociti polimorfi. Nei tagli si dimostrava una notevole quantità di cellule a protoplasma basofilo intorno ai vasi e alle trabecole, superiore a quella osservata nei pezzetti di milza asportati prima dell'operazione, nonchè la presenza di parecchi megacariociti. Nel complesso, la milza ricordava quella dei cani abbondantemente salassati.

Nel sangue esaminato nello stesso giorno in cui i cani furono sacrificati, cioè sei giorni dopo l'operazione, si vedevano numerose e grosse piastrine, alcune delle quali in ap-

parente stato di scissione. In complesso da parte della milza vi è stata una discreta reazione: i polimorfi abbondanti vi furono verosimilmente depositati, essendo abbondanti anche nel sangue circolante dopo l'operazione. Forse in seguito a questa si è prodotta una congestione nella milza, e forse a questa è dovuto l'ingrossamento, o la maggiore attività funzionale delle cellule intorno ai vasi e alle trabecole, assumenti il carattere di pseudoplasmacellule. Per quanto apparentemente fossero abbondanti e grosse le piastrine nel sangue circolante, non eravi come si è detto un aumento sensibile dei cumuli di piastrine nella polpa splenica. Tre cani furono da me operati di splenectomia senza alcuna complicazione dal lato operatorio. Tre mesi dopo gli animali erano ben nutriti e perfettamente guariti dell'operazione. Uno di questi fu sacrificato al fine di ricercare le ghiandole linfatiche, il midollo delle ossa, il fegato ed altri organi, per vedere se mai fosse avvenuto in essi in sostituzione della milza mancante l'accumulo di piastrine che si suole in questa verificare. Il reperto fu assolutamente negativo, sebbene nel sangue circolante vi fossero piastrine in discreta quantità. Gli altri due cani furono operati con generosi salassi, seguiti da trasfusione del rispettivo sangue defibrinato. Uno di essi dopo 5 giorni dall'operazione fu riassoggettato ad una seconda serie di salassi e di trasfusioni successive. Entrambi gli animali sopportarono benissimo l'operazione, ed entrambi presentarono sempre nel sangue delle piastrine, scarse nei primi giorni e più abbondanti dopo tre-cinque giorni dall'operazione. Le piastrine erano spesso ad accumuli, in cui si vedevano dei piccoli esemplari accanto ad altri più grossi, e alcuni di questi erano ovali, allungati, giganteschi, nettamente contornati, con ricchezza di granuli cromatici. Talora si riscontrava un cumulo circoscritto formato da una grossissima piastrina e molte altre più piccole intorno ad essa, quasi che queste ultime derivassero da una scomposizione di quella. Sacrificati i due animali dopo 5 o 6 giorni dall'operazione, non si trovarono in nessun organo, quegli accumuli o quelle piastrine isolate che sono immancabili nella milza.

A due cani feci iniezioni ripetute di acido pirogallico

(20 °|₀) e ne ebbi una imponente distruzione di globuli rossi. Sacrificato un animale dopo 3 giorni, e morto l'altro spontaneamente dopo 4 giorni dall'ultima iniezione, non trovai cumuli di piastrine nella milza in cui ve n'erano poche e isolate, come piuttosto scarse erano anche nel sangue circolante. Nel cane riescono meglio i preparati poco riscaldati. Ad un cane ho fatto la legatura dell'arteria splenica e dopo un mese ne esaminai la milza. Vi trovai nei preparati per strisciamento sui vetrini diversi cumuli di piastrine, molti polimorfi e apparentemente nessun mielocito. Osservo tuttavia che per lo studio della leucopoesi il cane presenta qualche difficoltà, perchè è difficile colorare nel protoplasma degli elementi incolori i finissimi granuli che possiedono. La ricerca delle granulazioni leucocitarie riesce molto più facile nel coniglio, nella cavia e nell'uomo. Nei tagli si osservava che intorno ai vasi e alle trabecole erano dei cumuli non esagerati, ma discreti di cellule abbondanti di protoplasma intensamente basofilo e con nucleo vescicolare; i follicoli erano piccoli e fatti prevalentemente di linfociti piccoli; i cordoni della polpa interposti ai cumuli suddescritti di cellule basofili, presentavano evidente il loro reticolo, perchè nelle maglie rispettive erano scarsi gli elementi. Le lacune venose erano abbondanti di sangue, e abbondavano altresì le cellule globulifere ancora bene conservate.

Altri cani furono operati di legatura del tronco della vena splenica ed esaminati o dopo un mese o dopo 50 giorni (fissazione in liquido di Foà e colorazione in pironina e metilverde). Dopo solo un mese è piccolo il cambiamento rilevato nella polpa splenica in confronto di un pezzetto staccato dalla milza stessa il giorno dell' operazione allo scopo di farne un confronto. Appena un po' di attività manifestano le cellule intorno alle sezioni di piccoli vasi e intorno alle trabecole, ma i cordoni della polpa presentano scarsi elementi costituiti dal nucleo con poco protoplasma intorno. Invece, i tagli di milza dopo 50 giorni dalla legatura presentano una mutazione del tipo ordinario. I follicoli scarsi e piccoli con linfociti piccoli, ma ad ogni sezione di vaso e ad ogni trabecola vi sono grandi cumuli di cellule basofili grosse che si infiltrano nelle

maglie del reticolo della polpa e le occupano in prevalenza. Man mano invecchiano, queste cellule perdono per plasmolisi in parte il loro protoplasma, onde si vedono molti blocchetti colorati in mezzo agli elementi cellulari e alla fine si riducono ad un nucleo più povero di cromatina che dapprima era violetto e ora diventa azzurro chiaro circondato da un piccolo alone rosso di protoplasma. La polpa acquistò una certa uniformità di struttura per la scarsità e piccolezza dei follicoli, e perchè tutta composta o di grossi elementi con molto protoplasma basofilo e nucleo violetto, o di più piccoli elementi derivanti dai primi a nucleo azzurro chiaro con poco protoplasma basofilo. Fra questi elementi, oltre ai blocchetti di protoplasma staccatisi dai grossi elementi per plasmolisi, stanno anche delle cellule a nucleo polimorfo. Nei preparati per strisciamento si vedono parecchi di questi ultimi elementi, alcuni dei quali eosinofili, e molti altri in cui i granuli si colorano più difficilmente. Fra leucociti a nucleo reniforme grosso si trovano anche di quelli a nucleo unico e rotondo, il cui protoplasma lascia intravedere una struttura granulare. Ciò avviene per vetrini molto riscaldati e colorati col Giemsa, o colla triacida anche per i leucociti del midollo, perchè come dissi più sopra, il cane si presta poco bene alla dimostrazione dei leucociti granulosi, ma tuttavia i predetti elementi mononucleari sono assai probabilmente a ritenersi delle cellule ***mielocitiche***. Manca assolutamente ogni traccia di normoblasti onde non esiste una trasformazione mieloide della milza in questi casi in cui i vecchi elementi furono distrutti e la polpa si è trasformata, ma solo la probabile presenza di qualche mielocito. Scarsi sono i cumuli di piastrine nei preparati per strisciamento e colorati col Giemsa.

Finalmente, un'ultima serie di cani fu operata d'iniezione parenchimatosa nella milza di estratto fresco di capsula surrenale di vitello, il quale infallantemente provoca delle infiammazioni a tipo necrotico (Vedi Foà, l. c., ***Sulla produzione cellulare*** ecc.).

Le milze così trattate furono esaminate dopo 4-6 giorni dalla operazione e il reperto ottenuto fu scarso rispetto agli elementi ordinari della polpa, inquantochè erano rari gli ele-

menti mononucleati basofili, scarse le globulifere, i cordoni della polpa erano poveri di cellule nelle visibili maglie del reticolo, e i follicoli normali. Sui vetrini colorati al solito modo si scorgeva una discreta quantità di leucociti polimorfi, ma soprattutto spiccava nel cane come nel coniglio e nella cavia trattati al medesimo modo la presenza di grandi accumuli di piastrine.

In uno dei cani da me operati d'iniezione parenchimatosa di estratto di capsule surrenali nella milza si vedevano piastrine discretamente abbondanti anche nel frammento di milza asportato per farne confronti all'atto dell'operazione, e nella milza stessa dopo 5 giorni dall'operazione, i cumuli di piastrine non erano meno grossi e numerosi. Nei preparati su vetrini passati tre volte alla fiamma e colorati col Giemsa in toto si vedeva ben colorato in azzurro e relativamente abbondante il protoplasma con uno spiccato cumulo centrale di fini granuli rosso-violetto. L'aspetto che presentavano questi elementi era quello di veri elementi cellulari, onde sembrerebbe che si potessero chiamare *cellule piastriniche*, poichè della cellula hanno il protoplasma e una sostanza nucleare. Il sangue che esce dalla milza per le piccole vene dell'ilo contiene molti cumuli di piastrine, certo non inferiori a quelli della rispettiva polpa splenica. Anche questo non sarebbe favorevole all'idea che le piastrine fossero solo depositate nella milza, e a questo concetto si opporrebbe anche il fatto di trovarvisi esse bene individualizzate, e del non trovarsene mai nelle ghiandole linfatiche e nel midollo delle ossa.

Le milze normali di cane presentano assai evidenti parecchi cumuli di piastrine nei quali se ne trova qualcuna molto più grande delle altre. Talora questi cumuli sono così regolarmente disseminati fra gli altri elementi della polpa, che si direbbero realmente così raggruppati anche nella polpa vivente e normale, ossia non si direbbe che fossero dovuti allo strisciamento della polpa sui vetrini. Continuando la ricerca delle variazioni che può presentare la polpa splenica, ho ricercato anche un abbondante numero di milze prese da cadaveri umani e sebbene anche questa parte del lavoro sia

necessariamente incompleta, pure reputo opportuno di esporre sinteticamente quanto sono venuto man mano osservando. Uno dei fatti che hanno più richiamata la mia attenzione è la relativa frequenza colla quale si trovano delle cellule mielocitiche nella polpa splenica dei cirrotici. Non in tutti i casi di cirrosi le ho riscontrate, ma molte volte esse erano evidenti e numerose. Mancavano, invece, i normoblasti, onde in questi casi dovrebbe parlarsi solo di reazione mielocitica, anzichè di reazione mieloide della milza, essendo essa limitata alla presenza di un solo degli elementi caratteristici del midollo. Un altro fatto che ha richiamato la mia attenzione è la frequenza con cui si può trovare una reazione mieloide completa della milza in casi di itterizie croniche da varie cause provocate: ad esempio, da cancro del coledoco, da atrofia gialla acuta, da compressione sui dotti biliari. In questi casi segue talvolta di riscontrare nella polpa abbondante della milza, dei normoblasti, degli eritoblasti, molti leucociti polimorfi e cellule mielocitiche. Questo reperto è tanto più degno di nota in quanto lo si ottiene anche in via sperimentale, colla legatura, ad esempio, del dotto coledoco nelle cavie, come ebbi più sopra a ricordare.

Altri fatti di una grande frequenza sono la presenza nei casi di tumore spodogeno della milza non solo di molti leucociti polimorfi, e talvolta anche di cellule mielocitiche, ma altresì di un numero notevole di evidenti piastrine o ad accumuli o isolate. È quasi costante e caratteristico nella milza dei pneumonici il reperto di grande quantità di piastrine, quali non si vedono, invece, in altri tumori splenici.

In un caso di corea con estrema congestione delle meningi, con pregresse endocarditi mitralica e ventricolare, edema acuto dei polmoni, bronchite catarrale dei grossi e medi bronchi, milza discretamente grossa e ricca di polpa, degenerazione grassa dell'epitelio renale, faringite suppurativa intensa, si trovò nella milza una enorme quantità di piastrine, globuli rossi piccoli e deformi, parecchi leucociti incolori, e niente mielociti.

In un altro soggetto affetto da bronchite diffusa e da edema cronico del polmone a sinistra, fu trovato un grosso

aneurisma dell'aorta toracica del volume di una testa di feto, che occupava buona parte della cavità pleurica a destra. La milza era voluminosa e la polpa vi era molto abbondante. Vi era una quantità discreta di piastrine, niente normobolasti, molti polimorfi e qualche mielocito.

Nelle milze dei cardiopatici ho trovato spesso moltissime piastrine per lo più isolate e alcune di esse molto grandi vicino ad altre più piccole, però questo reperto non è costante nelle milze da stasi.

In un caso di sepsi acuta in seguito ad isterectomia si trovarono nella milza abbondanti le piastrine, diversi polimorfi e qualche raro mielocito.

In varî casi di anemie gravi con reperto normoblastico o megaloblastico ho notato eziandio la presenza di molte cellule mielocitiche nella milza.

Questi i casi più salienti fra i molti raccolti, da cui risulta non essere punto infrequente la presenza di cellule a protoplasma granuloso mononucleate nella milza, anche quando manchi ogni traccia in essa di eritropoesi, onde in questi casi non si tratterebbe di una reazione mieloide della polpa splenica, ma solo della presenza in essa di qualche elemento mielocitico.

Prima di riassumere i fatti descritti, desidero accennare al reperto che ho notato in molti casi di febbre tifoidea. Innanzi a tutto affermo di avere trovato nei preparati per strisciamento della polpa splenica dei tifosi in ogni stadio, colorati col Giemsa, scarsezza di piastrine, abbondanza di leucociti polimorfi, i quali la 2ª e la 3ª settimana in particolar modo presentano molte figure di carioressi, e infine, la presenza di ***mielociti***, di cellule spleniche e di linfociti.

Nei tagli l'aspetto varia naturalmente secondo gli stadi, ma importanti sono i reperti che si ricavano colla fissazione dei pezzi in liquido Foà e colorazione colla miscela di pironina e verde di metile. Alle descrizioni che si sogliono dare della struttura della polpa splenica nei primi stadi di tifo, come a dire la dilagazione del sangue, la scomparsa di molti elementi della polpa, la riduzione dei follicoli malpighiani a piccoli cumuli di linfociti, le traccie di cordoni della polpa

poverissimi di elementi propri e tutti sostituiti da sangue, la presenza di molti macrofagi con globuli rossi più o meno bene conservati, e come risulta per l'esame sopratutto dei vetrini, la copia discreta di polimorfi e di qualche mielocito, le aree più o meno estese di necrosi, possiamo aggiungere l'aspetto che la polpa viene prendendo fra la 2ª e la 3ª settimana e più accentuatamente verso la 4ª. In questi stadi intorno ai follicoli malpighiani, ma più tipicamente intorno alle trabecole, e come un anello intorno alle sezioni dei piccoli vasi della polpa, si trovano dei cumuli più o meno abbondanti di cellule a tipo plasmacellulare, a nucleo vescicolare di colore violetto e a protoplasma abbondante di colore rosso vivo. In nessuna milza che abbia raggiunto la 3ª settimana manca questo reperto, il quale può divenire molto più spiccato verso la 5ª settimana quando la polpa è già ritornata ricca di elementi, che per essere giovani sono anche vivamente basofili. Anche nelle milze di 6-7 settimane, dopo superata l'infezione si vedono molti cumuli di cellule basofili, che si diffondono anche tra gli elementi dei cordoni della polpa, e il cui protoplasma a poco a poco si assottiglia abbandonando frammenti di sostanza per un processo di plasmolisi. Ciò che ha pure una discreta importanza nei reperti raccolti nei tagli di milza trattate nel modo suddetto, è la presenza e la grande evidenza con cui si colorano i bacilli di tifo. Questi si trovano ordinariamente nella polpa ad accumuli più o meno grossi e più o meno numerosi, ma la loro forza di colorazione è tale che si discernono colla massima facilità, anche facendo scorrere il preparato a piccolo ingrandimento. Si colorano ugualmente bene i bacilli del tifo nelle milze fissate in alcool, ma essi si conservano meno bene che nelle milze fissate in liquido Foà, poichè non si altera come coll'alcool il loro protoplasma.

Può darsi che preparati fissati in liquido Foà e colorati colla miscela di pironina e verde di metile, si scolorino presto, ma è facilissimo ricolorarli, e allora tendono a conservare per lungo tempo il loro aspetto. Ho preparati in cui sono ancora evidentissimi dopo un anno e mezzo i cumuli di bacilli vivamente colorati.

Recentemente Saathoff ha annunciato l'utilità del metodo di Pappenheim per la colorazione dei bacilli nei tessuti (Vedi *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1905, § 204). Io avevo già comunicato i buoni risultati che si ottengono per la preparazione dei bacilli del tifo nella milza e nelle ghiandole linfatiche fissate in liquido Foà e colorati colla miscela di Pappenheim, fino dal giugno 1905 (Vedi *Atti dell' Accademia di Medicina di Torino*, 30 giugno 1905. *Sopra la colorazione dei bacilli del tifo*, ecc.).

È in seguito alla costanza del suddetto reperto nelle polpe spleniche dei tifosi dalla 3ª settimana in poi, quando ha luogo una progressiva rigenerazione degli elementi della polpa splenica, che ho cercato di ottenere un reperto consimile per via sperimentale, e m'indussi a introdurre nella cavità addominale delle cavie o dei conigli, degli estratti acquosi glicerici di bacilli del tifo o di bacillus Coli. Come ho rilevato più sopra, questi ultimi diedero migliori risultati, perchè le milze di cavie così trattate hanno presentato assai spesso una vivace basofilia di elementi intorno alle trabecole, intorno ai vasi, alla periferia dei follicoli malpighiani e nella polpa stessa.

Anche nelle milze di cavie iniettate con sospensioni di bacilli morti di tifo nella cavità peritoneale si osservavano, ma meno rilevanti dei cumuli di grosse giovani cellule vivamente basofili. Dal che mi sembra ragionevole il concludere che l'attività maggiore degli elementi della polpa e dei grossi elementi linfatici della milza, sia che si manifesti colla più viva moltiplicazione cariocinetica, sia colla maggior copia di protoplasma basofilo intorno al nucleo, è dovuta all' azione esercitata dai corpi stessi dei bacilli, probabilmente dalle rispettive proteine. Così, se le tossine bacteriche determinano le degenerazioni e i fatti flogistici, possono le proteine stesse dei bacilli stimolare gli elementi alla loro rigenerazione. Comunque, è certo importante questo modo di manifestarsi di una maggiore attività produttiva e nutritiva negli elementi della polpa splenica, poichè è noto dalle esperienze di Pfeiffer e di Wassermann, che è in essi che si preparano sotto la azione dei vaccini le sostanze immunizzanti. I risultati spe-

rimentali collimano coi reperti anatomo patologici della milza dei tifosi. In poche altre milze di diversa provenienza mi fu dato trovare la regolare presenza di cumuli di cellule basofili come ho descritto nella tifoidea. Nelle infezioni acute, come la risipola, la pneumonite, la sepsis da suppurazione, non si vedono abitualmente i cumuli di elementi basofili suddescritti, e neppure ne ho veduto in diversi casi che ho esaminato di splenomegalie e in vari casi di così detta anemia splenica.

Invece, e mi parve un reperto degno di nota, ne ho riscontrato varie volte nei tumori splenici che accompagnano le cirrosi incipienti del fegato. Anche in questi casi è intorno alle trabecole e intorno alla sezione dei piccoli vasi, che si trovano cumuli di cellule vivamente basofili, ma ciò che rende più pregievole il reperto, è che in questi stessi casi si trova altrettanto nel tessuto interstiziale del fegato corrispondente.

Quando la cirrosi è molto avanzata, allora, sia nel fegato, sia nella milza non si trovano più, o sono molto scarse le cellule a reazione basofila del protoplasma; invece, vi si trovano spesso dei nuclei circondati da scarso protoplasma poco colorabile.

Il predetto reperto è a mio giudizio importante in quanto concorre anch'esso a dimostrare la vera natura del tumore splenico dei cirrotici, che è attivo e proliferante sotto lo stesso stimolo che agisce simultaneamente nel connettivo del fegato, e che cessa di essere tale quando il processo diventa cronico.

Su tale proposito, cioè sul rapporto che corre fra lo stato del fegato e quello della milza, pongo di nuovo in rilievo il fatto già da me rilevato (Foà, *Sulla produzione cellulare nella infiammazione*, l. c.), che lesioni acute provocate direttamente nel fegato (epatiti necrotiche), provocano come si è detto più addietro una variazione nella polpa splenica, ossia un cumulo notevole di leucociti polimorfi e di qualche mielocito, e una attività maggiore nei follicoli.

Assai più difficilmente, si ha come ho rilevato più addietro, il fatto inverso. Un solo caso nelle mie esperienze ha fatto eccezione. Nella milza di un coniglio ho iniettato un'abbondante quantità di estratto di capsule di cavia

che avevo conservato 24 ore in luogo fresco. L'animale morì spontaneamente in 48 ore con un reperto insolito, che oltre al focolaio di splenite presentava un grosso fegato rosso cupo, e tutto segnato da macchie piccole, scure come di sangue coagulato, e in pari tempo vi era a destra un'epatizzazione del polmone. Nei tagli di fegato al microscopio ho osservato molte aree necrotiche che sembravano prevalentemente localizzate intorno alla vena centrale del lobulo, e nel polmone eravi un'essudazione fibrinosa. In questo caso la materia iniettata ha oltrepassato la milza e attraversato il fegato e il polmone destro seguendo la circolazione. In altre cinque esperienze di iniezioni nel parenchima della milza fatte con estratti di capsule surrenali, io non ho ottenuto nessuna localizzazione nel fegato.

Volendo ora riassumere in breve il contenuto del presente lavoro, riaffermo che lo scopo per cui fu fatto, fu quello di verificare quali elementi si riscontrino nella polpa splenica, sia normale, sia alterata, o per processi morbosi spontanei o in seguito a processi sperimentalmente prodotti. L'esame fu eseguito o per strisciamento della polpa su vetrini colorati in seguito a fissazione in vario modo, colla triacida di Ehrlich, col liquido di Giemsa o col May-Grünwald, oppure nei tagli colorati essi pure col May-Grünwald o col Giemsa o coll'Ehrlich, ma sopratutto colla miscela di Pappenheim, o colla ematossilina-eosina, secondo i varî mezzi adoperati per la fissazione dei pezzi.

L'esame delle milze normali dei cani, delle cavie e dei conigli ci consente di affermare che in tutte, sebbene non costantemente, si possono trovare degli elementi mononucleati col protoplasma munito di granuli neutrofili o rispettivamente pseudo-eosinofili. Il reperto di tali elementi in quantità non grande nella polpa splenica nel corso di varî processi morbosi, come nelle cirrosi del fegato, nelle itterizie, dopo emorragie acute abbondanti, nelle setticemie e in genere in varie malattie d'infezione, come la risipola e la pneumonite, ci consente al più di parlare di una *reazione mielocitica* della milza, quando sia discretamente abbondante la presenza degli elementi mielocitici suddetti. Non esatta, invece, sarebbe la

denominazione in questi casi di reazione mieloide, perchè può mancare, anzi manca ordinariamente la presenza di normoblasti.

La presenza di una quantità più o meno grande di leucociti polimorfi nella milza, è un reperto frequente. Credo tuttavia si debba prestare attenzione al fatto che talora sono abbondanti non solo i leucociti polimorfi a nucleo piccolo e già raggrinzato che accenna alla vecchiaia degli elementi, ma sibbene anche i leucociti a protoplasma granuloso con grosso nucleo, appena un po' ombellicato o reniforme che sono i più giovani. Accanto a questi vi sono pure talora varî di quei leucociti che furono denominati forme di passaggio, e che appartengono ai mononucleati propriamente detti. Quando la presenza di giovani leucociti a grosso nucleo reniforme e a granuli neutrofili o pseudo-eosinofili, sia manifesta, e tra essi si trovi qualche leucocito a nucleo sferico e a protoplasma munito dei predetti granuli, può sorgere il dubbio che questi non siano in realtà altro che i primi, i quali abbiano ripreso nella milza sotto l'azione di un dato stimolo il loro aspetto primitivo mielocitico.

La estrema difficoltà di trovare di questi elementi nel sangue circolante ha fatto conchiudere a Sternberg (Vedi *Verhandlungen d. Deutsch. Patholog. Gesellschaft Neunte Tagung*, 1905), che essi sieno effettivamente originarî della milza. Nel caso supposto potrebbero essere tuttavia d'origine midollare e il non trovarsene nel sangue circolante può essere un' obbiezione non decisiva, attesa la difficoltà di imbattersi proprio nel momento in cui qualche singolo elemento mielocitario è trasportato in circolo.

Una decisione tratta da argomenti sicuri, e nella quale sia eliminato ogni elemento soggettivo, intorno all'origine delle cellule mielocitiche nella milza, se cioè, per formazione sul luogo o per mielocinesi, sembra per ora difficile, sebbene il non raro ritrovarsi di cellule mielocitiche nelle milze normali deponga per la loro origine locale. Si tratterebbe in questi casi della persistenza di elementi nella milza quali si trovano nella vita endouterina. Ma fatta astrazione da questo quesito, è interessante il sapere che è frequente la presenza

di cellule mielocitiche nella polpa splenica e che verosimilmente esse vi possano trovare un terreno adatto per moltiplicarsi e per trasformarsi in leucociti. Molto meno evidente risulta l'origine locale degli eritroblasti in quei casi, non molto frequenti, in cui si trovano nella milza adulta degli animali superiori e dell'uomo. Non si può escludere in questi casi in modo assoluto l'origine midollare, anche se per caso non si vedono normoblasti nel sangue, e anche se una parte del midollo delle ossa fosse inattiva. La completa reazione mieloide della milza negli animali abbondantemente salassati, non esclude certamente che gli elementi leuco ed eritropoetici possano essere depositati nella milza e quivi moltiplicati; anzi depongono in favore di questa interpretazione i fatti che dimostrano la presenza di normoblasti nel sangue poco dopo avvenute delle gravi emorragie.

Abbiamo già rilevato che nei casi di cirrosi incipiente si trovano molte cellule ricche di protoplasma basofilo privo di granuli, simultaneamente nella milza e nel connettivo giovine interstiziale del fegato, e traemmo da questo argomento per ribadire il concetto che il tumore splenico da cirrosi è un fatto attivo e non semplicemente dovuto alla stasi. Altro argomento che depone per l'attività della polpa splenica nei cirrotici è la frequente presenza in essa di cellule mielocitiche. Su tale proposito però converrà aver presente che il cirrotico è un individuo anemico in cui diventa molto attivo il midollo delle coste e delle vertebre, onde non è escluso in modo assoluto che gli elementi mielocitici nella milza possano essere derivati dal midollo. Certo, però è, che data una causa irritante che agisce come sul fegato così anche simultaneamente sulla polpa splenica, può in essa determinare la moltiplicazione di elementi che già in un piccolo numero vi fossero raccolti, e il diverso reperto di caso in caso potrebbe anche essere interpretato, colla presenza pregressa, o pur no, di mielociti nella milza del soggetto che venne colpito dal processo cirrotico. Una reazione mieloide completa della milza può seguire la stasi biliare sia spontanea nell'uomo, sia provocata sperimentalmente negli animali. Non sempre è palese lo stato setticoemico del paziente in certi casi di infezioni cir-

coscritte (bronchiti, faringiti, pneumoniti), nei quali è pur frequente la presenza di più o meno numerose cellule mielocitiche nella milza. Questi elementi, come già Sternberg ha rilevato, si trovano in ogni caso di setticemia acuta. Si comprende la completa reazione mieloide della milza negli animali ripetutamente salassati e in certi casi di anemie gravi nell'uomo, solo è che in questi casi è impossibile determinare fino a che punto la reazione si possa attribuire ad una attività locale della milza, piuttosto che ad un fatto mielocinetico.

Il reperto delle cellule mielocitiche nella milza è talora assai poco spiccato, onde non potrebbe addursi come fatto caratteristico per il processo in corso. Diventerebbe molto importante se assurgesse ad alto grado, come avviene nelle leucemie, nelle quali probabilmente la milza può agire per conto proprio producendo leucociti anche indipendentemente dagli elementi di origine midollare (Sternberg, l. c). Così si spiegherebbero i rari casi di reperto leucemico nel sangue in soggetti con tumore splenico, e con midollo delle ossa aplastico. Come è detto più sopra, nei casi in cui è raro il reperto di cellule mielocitiche nella milza abbondante e la presenza di leucociti giovani con grosso nucleo reniforme, non si può escludere affatto il sospetto che questi per irritazione abbiano ripresa la loro forma originaria, e in tal caso essi potrebbero essere provenienti dal midollo delle ossa, ancorchè nel sangue circolante non si siano riscontrati dei mielociti. In quasi tutti i casi in cui si sono trovati mielociti nelle milze prese da cadaveri, si trattava di tali processi fondamentali, come la cirrosi del fegato, le stasi biliari, le anemie gravi, le infezioni acute, in cui avviene anche un più o meno grave perturbamento dell'ematogenesi nel midollo delle ossa, e per tale ragione è difficile escludere interamente nell'interpretazione del reperto nella milza, che questo sia dovuto a un fatto mielocinetico, cioè, a trasporto di elementi dal midollo delle ossa. Certo è che nell'interpretazione di tali fenomeni vi è sempre una certa parte di soggettività che rende meno decisiva una determinata interpretazione. Tuttavia, se il reperto mielocitico può lasciare aperta la discussione, credo, che quando si tratti

della presenza di normoblasti nella milza adulta dell'uomo, sia assai più probabile che si tratti di un fatto mielocinetico. È raro che la reazione mielocitica della milza si possa esattamente definire una reazione *mieloide*. Questa denominazione dovrebbe essere riservata ai casi assai meno frequenti in cui nella milza esistono ad un tempo cellule mielocitiche e cellule eritroblastiche.

I reperti della milza di vari animali e dell'uomo, ottenuti collo studio dei preparati microscopici su milze preventivamente fissate in vari mezzi, dimostrano innanzi a tutto l'utilità di non arrestarsi ad un mezzo solo d'indagine. La fissazione in Zenker è utile colla colorazione in ematossilina-eosina per la struttura generale dell' organo, per la dimostrazione dei leucociti granulosi e anche per le piastrine, sebbene queste si rappresentino male nei tagli con qualunque mezzo. E' anche utile la predetta fissazione per la colorazione dei tagli in liquido di May-Grünwald per i leucotici granulosi.

La fissazione in soluzione di acido picrico-sublimato può giovare anch' essa alla colorazione successiva mediante il liquido di Giemsa per dimostrare i leucociti granulosi.

La fissazione in liquido di Foà è utilissima per la dimostrazione degli elementi a tipo plasmacellulare colla miscela di pironina e verde di metile.

La fissazione in Formol-Müller è anche utile per la struttura generale dell'organo, per la conservazione del sangue e per gli elementi a protoplasma-basofilo; però i tagli assumono una colorazione più diffusa di quelli che provengono da pezzi fissati nel liquido di Foà.

La legatura della vena splenica del cane, provoca distruzione di elementi e successiva rigenerazione della polpa verificabile sopratutto dopo 40-45 giorni.

I tagli delle milze così operate e fissate in liquido di Foà o colorate colla miscela di Pappenheim dimostrano un tipo istologico, diverso dal normale. Scarsi e piccoli follicoli, moltissimi accumuli di cellule basofili a tipo plasmacellulare intorno a trabecole e ai vasi e negli stessi cordoni della polpa.

Altro tipo plasmacellulare di milza si ha dalla 3ª settimana del tifo in poi, e altro tipo parziale del genere si ha

nelle cirrosi recenti, e altri ancora in quelli ottenuti colle iniezioni di proteine bacteriche nella cavità addominale della cavia e del coniglio. Da tutto ciò concludo che si deve anche tener conto della milza di una *reazione basofila* o pseudoplasmacellulare, intendendo con questa denominazione sintetica la presenza di numerose cellule mononucleari nei loro luoghi di predilezione, le quali presentino un abbondante granoplasma vivamente basofilo, sia che l'elemento risponda al tipo preciso di Marschalkò, sia che presenti un nucleo centrale vescicolare (Hodara). Questa reazione indica una attività funzionale degli elementi e una età giovine degli stessi (Askanazy) spesso congiunta ad una grande attività produttiva. Partecipano a questa reazione anche i follicoli linfatici in cui la maggiore attività si presenta nei grossi elementi mononucleati a protoplasma basofilo che si trovano frammisti ai piccoli linfociti o che si addensano alla periferia del follicolo. Talora questo addensamento intorno ai follicoli è il solo accenno di reazione funzionale che presenti la milza. I mezzi comuni di colorazione non servono bene a porre in rilievo la reazione plasmacellulare, neppure i più recenti di Giemsa o il May-Grünwald; per essa è utile, quasi necessaria, la colorazione col bleu policromo di Unna o colla miscela di Pappenheim, la quale è certamente utile anche per iscopi istologici generali. Quando la colorazione è bene riuscita si differenziano assai facilmente i leucociti col loro nucleo azzurro in mezzo agli altri elementi a nucleo violetto; però non serve purtroppo per le granulazioni dei leucociti, nè per le piastrine; serve, invece, benissimo per la colorazione dei batteri che si trovassero nella polpa, e particolarmente per i bacilli del tifo.

Infine, dalle nostre ricerche risulta l'importanza dei metodi odierni e precisamente del metodo di Giemsa per la dimostrazione fino ad ora trascurata delle piastrine nella milza. É questo un reperto che hanno messo in evidenza con altri metodi Foà e Carbone e Aschoff (l. c.) e dopo di essi fu quasi interamente trascurato. L'evidenza dei preparati che si ottengono per strisciamento sui vetrini colorati col metodo Giemsa, rende più oggettiva la trattazione dell'argomento sebbene sia in sè molto difficile.

Innanzi a tutto risulta che in tutte le milze si trovano degli elementi o isolati o per lo più ad accumuli che hanno tutti i caratteri delle piastrine del sangue. Sono costituiti da un protoplasma che col Giemsa si colora in bleu chiaro e da un cumulo di granuli al centro dell'elemento che si colorano in rosso-violetto. Pertanto, tutto l'elemento, sebbene sia piccolo e il cumulo granulare non sia limitato apparentemente da una membrana nucleare, potrebbe esser tuttavia considerato come una cellula. Come fu detto più volte, non è sui tagli che convenga ricercare la presenza delle piastrine nella milza, ma sui vetrini coprioggetti per strisciamento della polpa senza alcun liquido d'aggiunta. I cumuli di cellule piastriniche si distinguono facilmente da tutti gli altri elementi.

Nei vetrini passati tre volte alla fiamma, i detti elementi hanno protoplasma e granuli ben colorati; nei vetrini riscaldati a 90°-95° per 2 ore si vedono distinti i gruppi di corpicciuoli di color rosso-violetto.

I cani assoggettati a ripetute emorragie, tosto seguite da iniezione nelle vene di sangue omogeneo defibrinato, presentarono in corrispondenza dell'iperleucitosi che segue alla operazione, molti leucociti polimorfi della milza, mentre non era evidente un aumento nei cumuli di piastrine. Questi non erano aumentati neppure nella milza dei cani molto salassati, nè in quella in cui si era legata da 45 giorni la vena splenica. Invece, fu costante il reperto di numerosi cumuli di piastrine nelle spleniti necrotiche sia del cane sia del coniglio o della cavia provocate con iniezione parenchimatosa nella milza di estratto fresco di capsula surrenale. A dir vero, i predetti accumuli potevano vedersi anche nella polpa dei piccoli pezzetti di milza asportati prima dell'operazione allo scopo di fare un confronto colla stessa milza dopo l'operazione stessa. A volte sembrava che 4-5 giorni dopo l'iniezione di estratto di capsule surrenali di vitello nella milza, i detti accumuli fossero aumentati, ma in altri casi non si trovava una differenza apprezzabile nel reperto tra prima e dopo l'operazione. Una iniezione parenchimatosa nel fegato con estratto di capsule surrenali, così da avere una epatite necrotica tipica circoscritta,

non produce nessun accumulo di piastrine intorno al focolaio infiammatorio, onde non si potrebbe neppure per questa ragione attribuire i detti accumuli all'azione diretta dell'iniezione in un organo ricco di sangue.

È difficile ancora nello stato attuale delle nostre cognizioni l'interpretare l'origine e l'ufficio delle piastrine nella milza. Esse sono identiche a quelle che si trovano in circolazione nel saugue, e si osservano numerose nelle vene che escono dalla milza, ossia nelle radici della vena splenica. D'altra parte, in cani che da più di tre mesi erano stati operati di splenectomia, ed avevano sopportato benissimo l'operazione, persistevano tuttavia le piastrine del sangne. Uno di questi cani fu sacrificato e non presentava alcuna milza succenturiata. I gangli linfatici addominali erano piccoli, il midollo dei femori era funzionante. In nessun organo, compreso il fegato, si sono trovate piastrine, sia isolate, sia ad accumuli come si trovano nella milza normale. D'onde originano le piastrine circolanti tuttora nel sangue? Deriverebbero esse da una continuativa proliferazione delle piastrine stesse circolanti? O non dovrebbero esse giudicarsi dipendenti da distruzione di globuli rossi? Nessuna forma tende neppure a far sospettare che la piastrina esca da un globulo rosso. Questi, quando non sieno stati abbastanza fissati al calore, lasciano colorare il loro discoplasma e il loro corpuscolo interno, ma l'uno e l'altro si comportano diversamente dalle piastrine. In queste si discerne un protoplasma azzurro e un gruppetto di granulazioni colorate in violetto al centro; invece, protoplasma e corpuscolo interno dei globuli rossi si colorano uniformemente, senza granuli differenziati, in un colore violaceo sporco. Se globuli rossi si distruggono nella milza, si distruggono pure nel fegato, ove piastrine non si vedono. Nelle ghiandole linfatiche dei cani smilzati già da tre mesi e poscia assoggettati a ripetuti salassi con successiva iniezione del loro stesso sangue defibrinato, si è trovato, dopo pochi giorni dall'operazione, un grande accumulo di cellule globulifere fresche nelle maglie dei seni linfatici. I globuli rossi innestati erano dunque di scarsa resistenza e presto furono inglobati dai fagociti che in mancanza della milza si accu-

mularono nei seni delle ghiandole linfatiche. Nonostante però, tanta distruzione di eritrociti, non fu possibile di vedere nessuna piastrina nel parenchima della ghiandola predetta. Negli esperimenti fatti con acido pirogallico in cui vi è tanta distruzione di globuli rossi, le piastrine nella milza erano quasi scomparse.

Nelle milze raccolte dai cadaveri, è di difficile interpretazione il reperto di abbondanti piastrine nei pneumonici. Se si ha a ritenere come spodogena la milza dei pneumonici, è però vero anche che vi sono casi di vaste suppurazioni nel corpo con depositi abbondanti di leucociti polimorfi nella milza, senza aumento di sorta delle piastrine. D'altronde parrebbe che un deposito semplice di piastrine dovrebbe condurre ad ammassi granulosi come quelli che costituiscono certi trombi bianchi; invece, nella milza le piastrine sono spesso bene individualizzate, e se si accumulano, resta però distinto ogni singolo elemento che compone il cumulo stesso. Insomma, vi sono argomenti che tenderebbero a far supporre che le piastrine fossero prodotte nella milza, forse derivanti da elementi più grossi che si frammentano in più piccole piastrine, le quali si trovano prima ad accumuli nella polpa splenica, e poi isolate nel sangue circolante.

Avrebbero esse il significato di cellule sui generis, ma indipendenti da ogni altro elemento cellulare conosciuto della polpa splenica e del sangue. Nei casi in cui le piastrine persistono nel sangue sebbene i soggetti sieno stati da tempo splenectomizzati, potrebbe la presenza delle piastrine essere dovuta alla loro diretta moltiplicazione nel sangue circolante. A volte, infatti, si trovano nel sangue delle piastrine in cui sembra dimostrabile un processo diretto di scissione.

In conclusione: Vi sono milze fornite di una quantità più o meno grande di mielociti, i quali possono in iscarso numero essere anche in milze apparentemente normali. Non solo nelle malattie infettive acute, ma in altri processi come nelle cirrosi del fegato e nelle stasi biliari e nelle anemie gravi, si possono riscontrare diversi mielociti nella polpa splenica. In più rari casi si ha una vera reazione ***mieloide*** nel senso di Dominici, quando cioè alla presenza di mielociti si associa

anche quella di normoblasti; in caso diverso, dovrebbesi accennare solo ad una reazione *mielocitaria* della polpa splenica. In casi di rigenerazione di elementi della polpa e dei follicoli, e in casi in cui gli elementi sono stimolati ad una maggiore attività nutritiva, si osserva una reazione pseudoplasmacellulare della polpa splenica, caratterizzata dalla ricchezza che offrono gli elementi della polpa di un protoplasma vivamente basofilo. Nella polpa splenica è un reperto normale la presenza di numerose piastrine o isolate o ad accumuli, che paiono identiche a quelle del sangue circolante; oppure se ne differenziano di poco, il che potrebbe essere attribuito al mezzo in cui vivono o al movimento cui sono soggette. Il sangue che esce dalla milza presenta numerose piastrine o isolate o ad accumuli. In molte malattie si trovano nella polpa splenica grandi quantità di piastrine, che in altre sono, invece, molto scarse.

Gli animali smilzati presentano tuttavia come di norma le piastrine nel sangue; queste talvolta presentano forme che farebbero ritenere probabile la loro moltiplicazione per scissione diretta nel sangue circolante.

Nel presente lavoro io mi sono a bella posta astenuto dall'enumerare e dal discutere tutte le ipotesi messe innanzi da varî autori sulla origine e sulla natura delle piastrine. Su tale proposito gioverà consultare il pregievole lavoro del Prof. Sacerdotti « Sulle piastrine del sangue dei mammiferi, *Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. XXV, N. 17, Torino, 1901. Di data più recente possono consultarsi i lavori di E. Schwalbe: « Die Blutplättchen, inbesondere ihr Bau und ihre Genese ». Ergebnisse von Lubarsch u. Ostertag 1904. E. Schwalbe, Die Morphologie des Thrombus und die Blutplättchen. Beiträge zur patholog. Anatomie von Ziegler, Siebentes Supplement 1905. Buerker, *Münchener Med. Woch.* 5 september, 1904. Wright, *The Boston med. and surg. Jornal*, 7 giugno, 1906. Samele, *La Clinica Medica Italiana*, marzo, 1906.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA

Fig. I. — Figura semischematica di un taglio di milza fissata in liquido di Foà e colorata colla miscela di pironina e verde di metile. Apparteneva ad un cane dopo 45 giorni dalla legatura della vena splenica.

In *a a a*, sezioni di vasi circondati da cumuli di cellule a granoplasma vivamente basofilo, a nucleo spesso eccentrico con piccoli cromosoni distinti. In *b*, sezione di trabecola fiancheggiata da elementi come i precedenti. In *c*, linfociti piccoli.

Fig. II. — Preparato per strisciamento su vetrino coprioggetti di polpa splenica di coniglio in cui da 4 giorni erasi fatta una iniezione parenchimatosa di estratto di capsule surrenali di vitello nella milza. Passaggio del vetrino 3 volte alla fiamma e colorazione per 5 con liquido di Giemsa in toto.

A. In *a*, elementi splenici; in *b*, piastrine con protoplasma omogeno bleu chiaro e contenuto di granuli rosso-violetto; in *c*, globuli rossi. — B. In *b*, cumuli isolati di piastrine della milza predetta.

Fig. III. — Preparato per strisciamento come sopra di milza di cane dopo 5 giorni dalla iniezione parenchimatosa nella milza di estratto di capsule surrenali di vitello.

In *a*, elementi splenici; in *b*. gruppi di piastrine; in *c*, globuli rossi.

Fig. IV. — Preparato per strisciamento di milza di cane normale, tenuto 2 ore a 95° a secco, e poi colorato lentamente colla diluizione 1:40 del liquido di Giemsa.

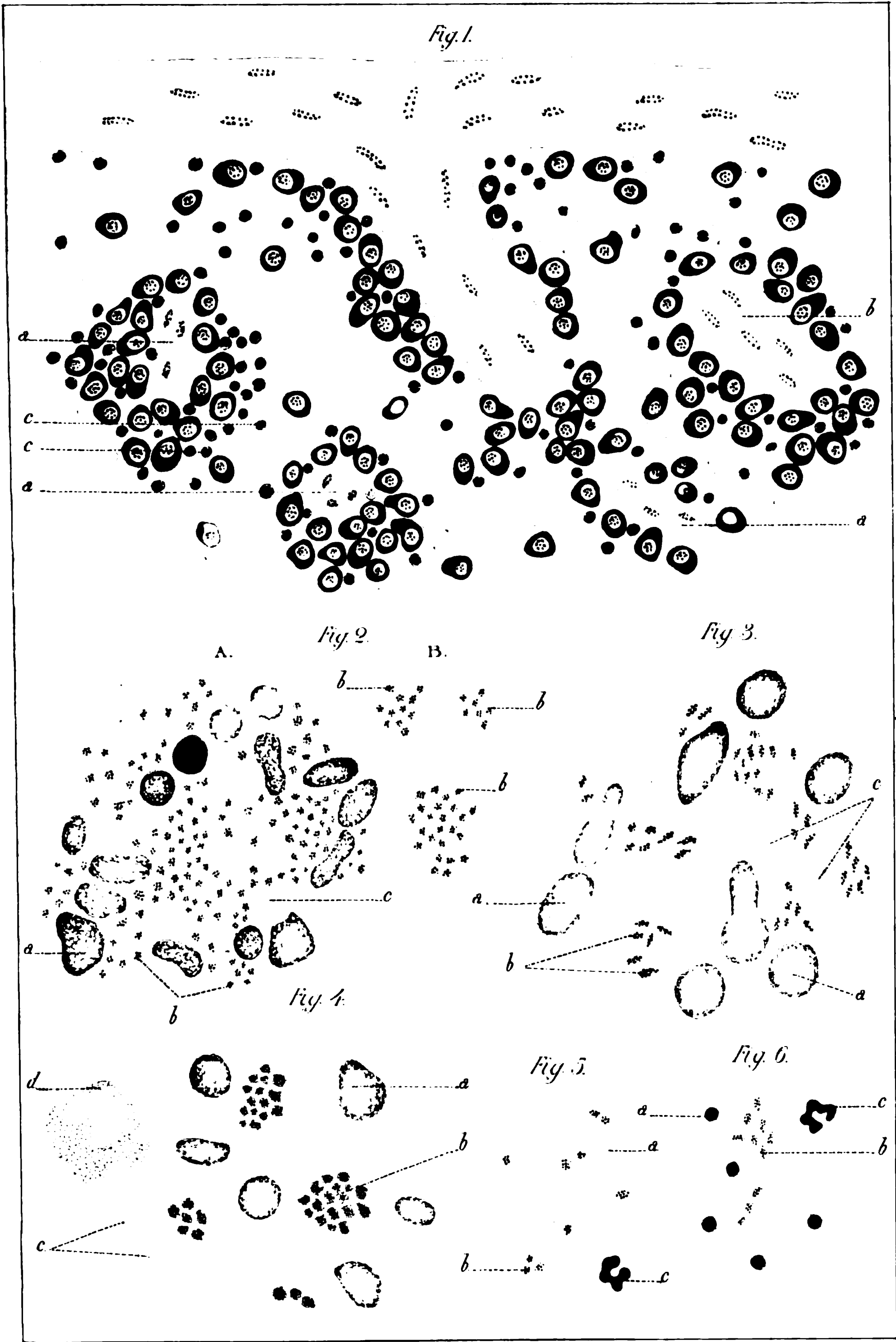
In *a*, elementi splenici; in *b*, cumuli di piastrine rappresentate dal contenuto granuloso poco distinto, e senza distinto alone protoplasmatico intorno ad esso; in *c*, globuli rossi; in *d*, giovine leucocito a grosso nucleo reniforme e a protoplasma gremito da finissimi granuli neutrofili.

Fig. V. — Preparato su vetrino coprioggetti di sangue di coniglio — 2 ore a 95°.

In *a*, globuli rossi; in *b*, piastrine; in *c*, leucocito polimorfo (colorazione lenta di Giemsa).

Fig. VI. — Preparato di sangue di cane su vetrino non molto riscaldato, passandolo rapidamente 3 volte alla fiamma (risultato incostante). Colorazione Giemsa *in toto*.

In *a*, eritrociti in cui è distinto il corpuscolo interno violetto carico, circondato da un alone protoplasmatico; in *b*, gruppo di piastrine a fondo celeste con granuli più oscuri; in *c*, leucocito polimorfo. — Questo preparato mira a dimostrare le differenze di forma, di grandezza e di colorazione fra il cosidetto corpuscolo interno e le piastrine.



Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXX. N. 30.

Istituto di Patologia Generale della Regia Università di Bologna
diretto dal Prof. Guido Tizzoni

Dott. **A. BONGIOVANNI**, *Assistente*

Sulle vie di conduzione delle emanazioni del radio dall'occhio al sistema nervoso centrale

Una delle proprietà più interessanti che presenta il radio è quella di rendere radio-attive tutte le sostanze, solide, liquide o gazose che vengano poste per un certo tempo in sua vicinanza.

La radioattività indotta è dovuta esclusivamente alle emanazioni, vale a dire a un gas che si sviluppa continuamente dai sali di radio allo stato solido e in maggior copia dai sali stessi riscaldati o sciolti nell'acqua. Le emanazioni sono trascinate dalle correnti d'aria, passano attraverso tamponi di cotone o di aria come pure ai liquidi senza perdere la loro attività; hanno pure la proprietà di attraversare uno spesso strato di cotone, di impressionare le comuni lastre fotografiche e di rendere fluorescenti gli schermi di platino-cianuro di bario.

Nel corso delle ricerche eseguite in questo Laboratorio intorno all'azione esercitata dal radio sul virus-rabico mi sono proposto di sperimentare se insieme all'effetto curativo, il radio avesse anche il potere di determinare la radio-attività indotta nel sistema nervoso degli animali ai quali veniva applicato il radio sull'occhio, e se questo fenomeno fosse in stretta relazione cogli effetti curativi ottenuti sopra la infezione rabida. Infatti ho trovato che, quando la scatoletta contenente il radio viene applicata per otto ore sull'occhio del coniglio (tempo minimo di applicazione necessario per

ottenere un'azione curativa contemporanea quando il virus venga inoculato sotto la dura madre), una sezione di cervello esposta per 14 ore sopra una lastra fotografica dà un'immagine netta; immagine che è proporzionalmente più debole quando la durata dell'applicazione varia da *8* a *5* e *4* ore, ed è nulla quando l'applicazione del radio ha avuto una durata inferiore alle *4* ore.

La radio-attività indotta del cervello però non è in rapporto diretto cogli effetti curativi dovuti al radio, ma è semplicemente un fenomeno concomitante dovuto alle emanazioni che fuoriescono dall'apparecchio comune contenente il radio: infatti quando si usa il radio chiuso in un tubetto di vetro saldato alla lampada, pur rimanendo gli effetti curativi, manca del tutto la radio-attività indotta del cervello. Ciò dipende dal fatto che la radio-attività indotta è dovuta esclusivamente alle emanazioni, mentre gli effetti curativi sono dovuti alle radiazioni.

Condizione necessaria per aversi la radio-attività indotta del cervello è che l'apparecchio contenente il radio venga applicato sull'occhio o in immediata vicinanza di esso (cranio, regione frontale) in modo che le emanazioni possano per la loro proprietà di espandersi in sottile strato sui tessuti pervenire all'occhio ed essere da questo fissate e condotte al cervello; nell'ultimo caso, però, occorre un tempo di posa assai maggiore per ottenere sul cervello lo stesso grado di radio-attività indotta. Così l'occhio funziona da vero apparecchio raccoglitore e fissatore delle emanazioni le quali poi vengono condotte al cervello e vi provocano la radio-attività indotta.

Altra condizione necessaria per aversi la radio-attività indotta del cervello è la presenza del bulbo oculare nella sua integrità: infatti asportando il bulbo oculare e, dopo ottenuta la cicatrizzazione, facendo l'applicazione del radio anche per un tempo doppio manca del tutto la radio-attività indotta del cervello.

Stabilito in tal modo che la presenza del bulbo oculare è condizione indispensabile per aversi la radio-attività indotta del cervello, rimaneva a ricercarsi quale fosse la via presa dalle emanazioni per giungere al sistema nervoso centrale.

Anzitutto dirò due parole intorno alla tecnica usata per saggiare la radio-attività indotta del cervello e degli organi in genere.

Per tutti gli esperimenti che verrò esponendo ho usato un campione di 2 centigrammi di bromuro di radio puro a 100.000 unità radio-attive per centigrammo, racchiuso in una scatoletta metallica a sistema inglese, ricoperto da uno schermo di mica dello spessore di 0,01; apparecchio che, come si sa, non è a chiusura ermetica, ma lascia invece facilmente sfuggire le emanazioni che continuamente si sviluppano dal sale di radio.

L'apparecchio veniva fissato all'occhio del coniglio per mezzo di una solida cuffia di tela tenuta ferma da una guaina legata attorno al collo dell'animale.

Terminata l'applicazione del radio, dissanguavo rapidamente l'animale, mettevo a nudo il cervello asportandolo completamente e praticavo una sezione frontale perpendicolare alla scissura interemisferica ponendola colla superficie di sezione sopra ad una sottile lamina di mica dello spessore di 0,001 circa.

La sezione così preparata la portavo in camerino oscuro, la disponevo direttamente sopra lo strato sensibile di una comune lastra fotografica e chiudevo il tutto in una scatola foderata di piombo.

Terminato il tempo di posa sviluppavo rapidamente ed energicamente la lastra esaminando l'immagine in essa riprodotta.

Supponendo che la via presa dalle emanazioni per giungere al sistema nervoso centrale fosse il torrente circolatorio, insieme alla radio-attività indotta del cervello si sarebbe dovuto necessariamente avere anche la radio-attività indotta di quegli organi che al pari del sistema nervoso centrale godono di una ricca irrorazione sanguigna : quali il fegato, le capsule surrenali ecc.

Ebbene questi organi saggiati nel modo consueto in un animale al quale era stato in precedenza applicato il radio per 24 ore sull'occhio sinistro, e che pur aveva manifesta la radio-attività indotta del cervello, hanno sempre dato ri-

sultato negativo sebbene la durata dell'applicazione del radio fosse due volte superiore a quella necessaria per ottenersi da una sezione di cervello un' impronta abbastanza intensa (8 ore).

Che se Bouchard, Curie e Bathazard (1) ottennero a questo riguardo risultati assai diversi, avendo essi potuto dimostrare la radio-attività indotta nel sangue ed in quasi tutti gli organi, ciò deve dipendere solamente dal fatto che in questo caso le emanazioni erano state introdotte, anzichè per l'occhio, nelle vie respiratorie e quindi erano state assorbite dalla ricca rete capillare del polmone.

Escluso dunque che le emanazioni si servano della corrente sanguigna per giungere al sistema nervoso centrale, rimaneva a dimostrarsi se la via seguita fosse quella del nervo ottico, vale a dire se le emanazioni fissate dalla ricca rete nervosa della retina, fossero poi da questa incanalate nel nervo ottico il quale le guiderebbe poi fino al sistema nervoso centrale.

A tale scopo stabilii di praticare due serie di esperienze:

1° Praticare la legatura del nervo ottico al suo punto di uscita dal bulbo oculare e, dopo ottenuta la cicatrizzazione operatoria, applicare il radio sull'occhio e saggiare poi la radio-attività indotta del cervello.

2° Recidere il nervo ottico al suo punto di uscita dal bulbo oculare e, dopo ottenuta la cicatrizzazione operatoria, applicare il radio sull'occhio e saggiare poi la radio-attività indotta del cervello.

Tecnica operatoria. — Immobilizzato l'animale in un apparecchio di Czermac, previa rasatura dei peli e antisepsi, incidevo, a tutto spessore con un colpo di forbici la palpebra superiore mediante un taglio verticale che dal punto mediano del bordo ciliare si estendeva fino al cul di sacco congiuntivale comprendendo in questo taglio anche la congiuntiva. In questo modo si poteva dominare il polo posteriore

---

(1) *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences*, Tomo CXXXVIII, 1904, p. 1384.

dell'occhio. Facendo poi con una pinzetta fissatrice ruotare l'occhio in basso, il polo posteriore si mostrava subito allo sguardo ricoperto dal retto superiore, dalla branca superiore del retrattore e dal retto interno.

Divaricando i due primi muscoli e recidendo il terzo si metteva a nudo il nervo ottico nel suo punto di ingresso. Isolato allora diligentemente il nervo dai vasi ciliari brevi posteriori, asciugavo bene la regione e recidevo il nervo a circa 2 mm. dal bulbo oppure vi passavo sotto, servendomi di un sottile uncino metallico, un'ansa di filo che stringevo accuratamente.

Disinfettata poi la ferita praticavo la sutura della congiuntiva e della palpebra ottenendo in 6-8 giorni la completa cicatrizzazione della ferita.

Trascorsi 8 giorni in media dall'operazione, quando cioè l'occhio non si presentava più tumefatto, e unica traccia della lesione praticata rimaneva midriasi della pupilla, e il fondo dell'occhio assumeva un aspetto madreperlaceo (dovuto certo all'anemia della retina consecutiva al taglio, o alla compressione inevitabile della arteria centrale della retina), facevo senz'altro l'applicazione del radio sull'occhio.

Risultato degli esperimenti:

1° *Legatura del nervo ottico.* In un primo coniglio praticai colla tecnica descritta la legatura del nervo ottico all'occhio sinistro a 2 mm. circa dalla sua uscita dal bulbo oculare. L'operazione riuscì bene e in 8 giorni si ebbe la completa cicatrizzazione della ferita palpebrale.

Trascorsi 15 giorni dalla data dell'operazione applicai il radio sull'occhio sinistro lasciandolo in posto per 18 ore, e terminata l'applicazione, dissanguai rapidamente l'animale, estrassi il cervello e, fatta una sezione di esso nel modo indicato, la posi sopra una lastra sensibile.

Dopo 14 ore di tale esposizione la lastra sviluppata mi diede un'immagine abbastanza definita di intensità un po' minore di quella che si ottiene dal cervello di un coniglio cui sia stato applicato sull'occhio lo stesso campione di radio per 8 ore.

In un secondo esperimento prolungai l'azione del radio

fino a 24 ore e ottenni all'esposizione della sezione di cervello sulla lastra sensibile un'immagine leggerissima paragonabile a quella che si ottiene dal cervello di un animale cui sia stato applicato lo stesso campione di radio per 6 ore.

In un terzo esperimento prolungai ancora il tempo di applicazione del radio sull'occhio fino a 48 ore e ottenni, dall'esposizione di una sezione di cervello sulla lastra sensibile, un'immagine paragonabile a quella che si ottiene dal cervello di un coniglio normale cui sia stato applicato lo stesso campione di radio per 4 ore.

Nella tavola *I* sono riuniti i risultati ottenuti: per poter render facile il paragonarli fra di loro, a lato di ciascun esperimento ho posto la relativa immagine fotografica ottenuta dalla sezione di cervello.

La diversa intensità delle immagini ottenute negli esperimenti n. 3-4-5, inversamente proporzionale alla durata dell'applicazione del radio, è dovuta probabilmente al fatto che il laccio fu applicato intorno al nervo ottico più o meno strettamente in modo da lasciare integre una quantità maggiore o minore di fibre nervose attraverso le quali si è operato il passaggio delle emanazioni.

2° *Recisione del nervo ottico*. In un primo esperimento feci colla tecnica descritta la recisione del nervo ottico a 2 m|m circa dal suo punto di uscita dal bulbo oculare, dopo 15 giorni applicai sull'occhio il solito campione di radio lasciandolo in posto per 24 ore. Trascorse le 24 ore dissanguai rapidamente l'animale e, preparata la sezione di cervello nel modo descritto, la posi sulla lastra sensibile, ottenendo dopo 16 ore di esposizione tutta la superficie della lastra sensisibile perfettamente omogenea.

Eguale risultato negativo ottenni in altri due esperimenti nei quali, dopo fatta la recisione del nervo nel solito modo, applicai il campione di radio rispettivamente per 28 e 48 ore e la durata dell'esposizione della sezione di cervello sulla lastra sensibile fu per entrambi di 14 ore.

Nella tavola II sono riuniti i risultati di questa seconda serie di esperimenti colle relative immagini fotografiche ottenute.

Da tutte queste esperienze si può quindi concludere che l'occhio non solo è un organo raccoglitore delle emanazioni, come è stato dimostrato in altro lavoro, ma che queste giungono al cervello percorrendo la via del nervo ottico; per cui qualunque ostacolo o soluzione di continuo prodotti artificialmente sul nervo stesso ostacola od impedisce la trasmissione delle emanazioni dall'occhio al sistema nervoso centrale.

Bologna, 23 novembre 1906.

TAVOLA I.

Esperienze con recisione del nervo ottico. Campione di radio a 200.000 U. R. schermo di mica

Numero d'ordine	Natura dell'operazione eseguita	Distanza dell'applicazione del radio dall'operazione	Durata dell'applicazione del radio	Durata esposizione sulla lastra sensibile	Immagine ottenuta
1	Coniglio con occhio normale	=	8 ore	14 ore	
2	Asportazione totale del bulbo oculare sinistro	15 giorni	14 ore	18 ore	
3	Legatura del nervo ottico sinistro	16 giorni	18 ore	14 ore	
4	Legatura del nervo ottico sinistro	8 giorni	24 ore	14 ore	
5	Legatura del nervo ottico sinistro	8 giorni	48 ore	14 ore	

TAVOLA II.

Esperienze con recisione del nervo ottico. Campione di radio a 200.000 U. R. schermo di mica

Numero d'ordine	Natura dell'operazione eseguita	Distanza dell'applicazione del radio dall'operazione	Durata dell'applicazione del radio	Durata esposizione sulla lastra sensibile	Immagine ottenuta
1	Coniglio con occhio normale	═══	8 ore	14 ore	
2	Asportazione totale del bulbo oculare sinistro	15 giorni	14 ore	18 ore	
3	Recisione del nervo ottico sinistro	15 giorni	24 ore	16 ore	
4	Recisione del nervo ottico sinistro	15 giorni	28 ore	14 ore	
5	Recisione del nervo ottico sinistro	15 giorni	48 ore	14 ore	

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 31.

Istituto Anatomico della R. Università di Torino

Prof. R. FUSARI

Contributo allo studio dei nervi cutanei e delle terminazioni nella cute e nella mucosa orale dell' « Ammocoetes branchialis »

(Tav. XX)

Come seguito alla mia pubblicazione sulle terminazioni delle fibre nervose nei muscoli striati dell'*Ammocoetes* presento quest'altra nota che riguarda invece i nervi cutanei e le terminazioni nervose nella cute e nella mucosa orale dello stesso petromizonte. Dimostrazioni di preparati riferentisi a queste mie ricerche vennero da me fatte già nel 1901 alla riunione di Lyon della Associazione anatomica francese, e nello scorso anno al Congresso dei naturalisti italiani tenutosi a Milano nel settembre.

1. *Nervi cutanei.* — È noto che i nervi cutanei dell'*Ammocoetes* provengono dal facciale e dai nervi spinali dorsali; anche si conosce che ciascuno di questi ultimi nervi possiede un piccolo ganglio in vicinanza della midolla spinale. Il ganglio spinale nella specie che consideriamo non è una formazione bene circoscritta, ed il Freud già notò che le cellule gangliari di alcuni nervi spinali sono divise in due gruppi, di cui l' uno appartiene alla branca dorsale, l' altro alla branca ventrale del nervo stesso; in altri nervi tale divisione è poco netta, ma in ogni modo sulle due branche nervose, e specialmente sulla branca ventrale, si trovano in

vicinanza al ganglio altre cellule nervose bipolari di grandezza uguale a quelle costituenti il ganglio stesso. Io ho osservato che cellule simili si possono trovare sulle due branche del nervo anche a notevole distanza dal ganglio; il Julin invece vide in un solo caso delle cellule gangliari sulla branca ventrale dell' 8° nervo spinale dorsale in vicinanza alla vena giugulare. In generale queste cellule sono globose od ovoidali, più rara è la forma mitrale (fig. 1) con due prolungamenti staccantisi da parti opposte della base.

Le cellule nervose dei gangli spinali sono provvedute di una capsula. Il Freud notò questa capsula, e disse che essa possiede pochi nuclei e che non si prolunga sulle fibre nervose; io, trattando i gangli col metodo dell' impregnazione cromo-argentea, non ho potuto vedere i nuclei, ma osservai che la capsula mostrava un accenno di divisione in campi cellulari (fig. 2) e che, ai due poli della cellula, la capsula stessa si prolungava sulle fibre nervose formando a queste una guaina, che sulla fibra periferica si poteva seguire per un lungo tratto. Così, quando per la impregnazione riescono colorate le sole guaine, la branca nervosa sembra costituita da un fascio di tubuli.

Più verso la periferia, cioè nei rami dati dalle branche dorsale e ventrale del nervo dorsale, il Freud notò la presenza, qua e là fra le fibre, di piccole cellule nervose ordinariamente bipolari, alcune però tripolari. Nei miei preparati col cloruro d' oro ho veduto buon numero di tali elementi non solo nei rami forniti immediatamente dalle branche nervose di senso, ma anche lungo i rami più periferici e perfino nel plesso nervoso sottocutaneo. Le dimensioni di questi elementi variano alquanto: essendo di forma fusata o piriforme (fig. 3, 25), in generale hanno una lunghezza di 12-16 micron e una larghezza di 6-10. La maggior parte sono bipolari e stanno in connessione con fibre sottili; in altri casi sono tripolari ed i tre prolungamenti si continuano con altrettante fibre sempre di piccolo diametro. La struttura delle piccole cellule nervee è granulosa, il nucleo loro di solito è ovale; esse sembrano prive di qualsiasi involucro. Possono trovarsi così sul decorso di un fascio, che sul punto di biforcazione di

questo. Sulla natura di queste cellule non saprei pronunciarmi: si può sospettare che si tratti di cellule simpatiche, sia per la somiglianza con cellule nervose appartenenti sicuramente a questo sistema, sia perchè, come vedremo, nella cute, insieme ad elementi sensitivi, penetrano anche fibre nervose secretorie.

2. *Terminazioni delle fibre nervose nella cute.* — Le ramificazioni dei nervi cutanei giunte nell'ipoderma si intrecciano fra di loro per formare un plesso più o meno ricco a seconda della regione. Ad esempio, ricchissimo e complicato è questo plesso nelle labbra (fig. 6) ed anche nella pinna dorsale. Partono dal plesso fascetti di fibre o fibre nervose isolate, che penetrano nell' epitelio passando attraverso al derma, per lo più perpendicolarmente. Mancano speciali terminazioni sottocutanee o nel derma. Come già ha fatto notare il Retzius, le fibre nervose in questo passaggio per il derma, presentano un decorso leggermente ondulato; non infrequentemente nel decorso si inflettono ad un tratto ad angolo retto per seguire per una certa lunghezza il piano del derma stesso e riprendere poi la direzione primitiva dopo aver formato un nuovo angolo retto. Nel decorso i fascetti possono abbandonare fibre nervose isolate e le fibre dei fascetti o quelle isolate possono emanare rami; e quelle e questi, nell'allontanarsi dal punto di origine, seguono il piano del derma per tratti più o meno lunghi e cedono filamenti ad angolo retto che penetrano perpendicolarmente nell'epidermide; infine, essi medesimi subiscono la stessa sorte (figure 7, 8).

Il modo di comportarsi delle fibre al limite dello strato epiteliale ed il modo tipico del diramarsi successivo di una parte delle fibre intraepidermiche vennero già accuratamente descritti dal Retzius e però tornando io a descriverli sarei forzato ad una ripetizione; del resto basta dare uno sguardo alle figure 7 ed 8 per avere una idea esatta di tale comportamento. Aggiungerò che, specialmente alle labbra, la ramificazione intraepidermica è ben più ricca di quello che apparirebbe dai disegni del Retzius. Colà le fibre del derma e dell'ipoderma già si dividono più volte, così che una sola fra esse, prima che entri nell' epidermide, dà luogo a gran nu-

mero di filamenti, e questi, od almeno alcuni di questi, giunti nell'epidermide, si scompongono in veri pennelli di finissime fibrille decorrenti fra le cellule epiteliali (figure 9, 10). Il Retzius nega che esistano anastomosi fra le fibre nervose intraepiteliali; di certo, fatti sicuri di anastomosi difficilmente si possono dimostrare, sebbene frequente sia il caso di osservare apparenze di reti nervose nell'epidermide per il frequente incrocio e per le ripetute divisioni delle fibrille. Il Marenghi, che pure applicando il metodo del Golgi ha potuto ottenere le parti superficiali dell'epidermide affatto prive di precipitati, descrive e disegna delle anastomosi a rete fra le fibre nervose intraepiteliali più superficiali; però egli aggiunge che tale reperto non è molto frequente.

Non pochi fra i filamenti nervosi intraepidermici si possono seguire fino fra le cellule superficiali ed in alcuni casi sembrano terminare con un piccolo bottoncino o con una serie di minuti granuli, mentre in altri casi finiscono senz'altro semplici o dopo essersi un'ultima volta divisi in due o più rami. Non è raro il caso di trovare fibrille nervose che, dopo essere giunte vicino alla superficie, si inflettono e tornano di nuovo verso gli strati profondi.

Nel suo recente lavoro sulla struttura e sull'innervazione della cute dell'*Ammocoetes* il Marenghi parla di una continuità fra alcune fibre nervose intraepidermiche e certe cellule allungate dell'epidermide. Quali siano precisamente questi elementi epidermici, che avrebbero il valore di cellule neuroepiteliali, l'Autore non dice. Molte sono le forme di cellule che si trovano nell'epidermide dell'*Ammocoetes*: senza contare le lunghe cellule prismatiche superficiali provviste di orletto e le numerose cellule poliedriche profonde, si distinguono altre due forme caratteristiche: le *cellule granulose* e le *cellule a clava*. — Le prime sono numerose nello strato medio e si caratterizzano oltre che per la loro grandezza e per la loro forma globosa od ovoidale anche per la loro struttura a grossi granuli facilmente tingibili e perchè posseggono più prolungamenti filiformi, che il Foettinger ha potuto vedere mediante la dissociazione delle cellule, ma che si possono in certi casi osservare bene anche sulle sezioni nei preparati col

metodo del Golgi. — Le cellule a clava, provvedute di due nuclei e di struttura molto complessa, nell'*Ammocoetes* molto giovane sono aderenti al derma con una larga base; in quelli più avanzati nello sviluppo acquistano veramente la forma di clava e sono impiantate sul derma per un grosso prolungamento corrispondente al manubrio della clava. — Tali elementi furono in diverso modo interpretati: M. Schulze considera le cellule a clava come cellule muscolari; per il Foettinger invece esse sarebbero elementi ghiandolari: per il Pogojeff, formazioni analoghe ai corpuscoli del Pacini: per Vogt e Jung, apparecchi di difesa che ricordano gli organi urticanti; per il Kalpelkin, organi di natura nervosa provveduti di un canal centrale occupato da un cilindrasse. Le cellule granulose dal Pogojeff furono considerate come ghiandole unicellulari; dello stesso avviso furono altri osservatori, fra cui il Kalpelkin.

In più delle cellule sovraricordate furono da diversi osservatori descritte nell'epidermide di *Ammocoetes* altre cellule in forma di bastoncino sottile ed allungato, rigonfiate leggermente in corrispondenza al nucleo; esse furono ritenute cellule neuroepiteliali (*cellule gustative* del Foettinger, *cellule sensitive* di Vogt e Yung), ma il Kalpelkin le considerò come prodotti artificiali.

In ogni modo io dirò che le cellule disegnate dal Marenghi in continuità con fibre nervose non ricordano per la forma nè le cellule granulose, nè le cellule a clava e, se alcune fra esse hanno qualche somiglianza con le supposte cellule gustative o sensitive, pure se ne discostano per la grossezza del prolungamento periferico. Esse ricordano piuttosto le cellule prismatiche superficiali. In alcuni casi queste si colorano con la reazione nera ed allora si scorge che hanno forma prismatica molto irregolare, specialmente nella porzione più profonda, e che terminano profondamente a punta più o meno acuta. Adunque, per la indicata somiglianza ed in base a quanto ci è riferito dal Marenghi, si dovrebbe supporre che le cellule prismatiche superficiali siano di natura neuroepiteliale. Però già il Retzius ebbe su tal riguardo risultati negativi. Per quanto questo ricercatore abbia insistito nell'ap-

plicare la reazione nera, e per quanto egli abbia potuto ottenere impregnate sottili cellule uguali a quelle descritte come sensitive, pure non riuscì mai a scorgere un rapporto diretto fra alcuna di tali cellule e le fibre nervose. Io pure ho passato in esame buona quantità di materiale, ma non ho potuto convincermi dell'esistenza di una continuità fra fibre nervose e cellule epidermiche, sebbene a volta a volta abbia ottenuta contemporaneamente a quella delle fibre nervose anche l'impregnazione delle cellule granulose, delle cellule prismatiche, delle cellule a clava, o di altri sottili e lunghi elementi, che verosimilmente corrispondono alle credute cellule sensitive. Facilmente invece ho potuto rilevare, nello stesso ***Ammocoetes***, la continuità delle cellule neuroepiteliali della mucosa olfattiva con le fibrille olfattive.

Secondo il Marenghi i filuzzi nervosi che si spingono fino all'orletto delle cellule epiteliali superficiali dell'epidermide rappresenterebbero delle fibrille di senso terminanti liberamente. Per queste fibre almeno, parve al Marenghi ozioso il porre la questione di eventuali rapporti con le cellule epiteliali. Anche il Retzius non rilevò particolari relazioni fra fibre intraepiteliali e cellule epiteliali. Per contro a me fu dato osservare alcuni speciali rapporti di fibre nervose con cellule. Si tratta delle cellule granulose, che a causa dei granuli sono ben distinte anche se non impregnate. Questi elementi occupano, come ho già detto, lo strato medio della epidermide; or bene, in molti casi osservai che un filamento nervoso raggiunge queste cellule dalla parte profonda e che nell'atto di raggiungerle presenta una larga espansione, variabile nella forma, la quale espansione abbraccia buona parte della superficie profonda dell'elemento cellulare. A togliere ogni dubbio che non si tratta di un rapporto casuale sta il fatto che in due casi ho potuto seguire i diversi rami emanati da una sola fibra nervosa ed ho notato che alcuni di questi terminavano dopo breve decorso, mentre tutti gli altri contraevano con una cellula granulosa il rapporto sopra indicato (fig. 11 e 12). Vi ha con ciò veramente un'innervazione speciale della cellula granulosa e, siccome gli istologi sono d'accordo nel considerare questa come un elemento ghiandolare, così la fibra

che con essa si mette in rapporto ha probabilmente la funzione di eccitare la secrezione. Adunque nell'epidermide dell'*Ammocoetes* oltre alle fibre di senso penetrerebbero anche fibre secretorie e queste si metterebbero in ispeciale relazione con le cellule granulose. Devo aggiungere che questo non è un reperto nuovo: il Bethe nella lingua di rana trovò delle terminazioni a placca sulle cellule cilindriche; H. Smidt vide nell'Helix terminazioni intraepiteliali in rapporto con cellule mucose; R. Monti parla addirittura di continuità fra le cellule caliciformi dell'intestino dei pesci e le fibrille nervose.

3. *Terminazioni delle fibre nella mucosa della bocca.* — Nei giovani *Ammocoetes* il rivestimento della cavità orale è formato da una membrana molto più sottile di quella che costituisce la cute. La lamina propria specialmente è più sottile e meno compatta del chorion cutaneo, e l'epitelio vi forma sopra uno strato meno alto di quello dell'epidermide: le cellule più superficiali sono molto basse, perfino appiattite; non vi si distinguono nè cellule a clava, nè cellule granulose. Sui cirri boccali lo strato epiteliale non si modifica, la lamina propria invece si fa anche più sottile e più bassa. Negli *Ammocoetes* già avanzati nello sviluppo e prossimi alla maturazione sessuale l'epitelio è più alto, la lamina propria più spessa e possiede qua e là, specialmente verso l'orificio orale, delle piccole papille. Si osservano anche formazioni dentarie.

Questa mucosa boccale è ricchissimamente provveduta di nervi, e tanto più quanto più è prossima all'orificio orale. I fascetti di fibre nervose si portano perpendicolarmente od obliquamente verso la mucosa e prima di raggiungerla già si dividono in rami, alcuni dei quali entrano in rapporto con rami derivati da fascetti nervosi vicini. Le fibre poi passano, isolatamente o riunite a piccoli fasci, attraverso alla lamina propria e penetrano nell'epitelio. Nella parte connettiva dei cirri boccali le fibre nervose formano un largo plesso irregolare, ma infine pure esse, almeno in parte, vanno a metter capo nell'epitelio. Grossi fasci di fibre nervose di grande diametro percorrono l'asse delle frangie che si trovano all'apertura della bocca: giunte all'estremità di tali appendici, le

fibre in gran parte, dopo essersi divise e suddivise più volte, penetrano nell'epitelio; altre sembrano terminare nel connettivo stesso del tentacolo dopo essersi rigonfiate in forma di una lunga clava. Almeno ciò è quanto si può osservare nei preparati con la reazione nera. Quando si trovano papille sotto l'epitelio, queste appaiono interamente occupate da fibre nervose che, diramandosi, passano poi nell'epitelio.

Nella lamina propria della mucosa e nella sottomucosa non ho trovati corpi terminali speciali; qua e là sul decorso delle fibre nervose o nel punto di ramificazione di queste esistono particolari rigonfiamenti globosi od allungati che hanno l'apparenza di piccole cellule.

Le arborizzazioni intraepiteliali verso l'orificio boccale sono nei grossi *Ammocoetes* estremamente ricche. Le fibre serpeggiano fra le cellule dividendosi replicatamente e giungono fin sotto e fra le cellule più superficiali. In qualche caso i filamenti nervosi decorrono in serie così serrate fra gli interstizi delle cellule da assumere l'apparenza di una membrana (fig. 13). Nei giovani *Ammocoetes* le fibre nervose penetrano parimenti nell'epitelio di rivestimento della mucosa orale, ma appaiono meno numerose; inoltre non le vidi mai giungere fino a toccare la superficie (fig. 10). Questo stesso modo di comportarsi seguono le fibre intraepiteliali dei cirri.

In nessun punto dell'epitelio boccale ho potuto accertare la continuazione di fibrille nervose con elementi cellulari; sotto questo rispetto i miei risultati concordano con quelli del Retzius. Parimenti non ho potuto notare speciali rapporti fra le cellule epiteliali e le fibrille nervose tranne che nell'epitelio dell'organo linguale, il quale è più alto che in tutte le altre parti della cavità della bocca. In questo epitelio oltre alle comuni terminazioni si notano anche speciali terminazioni di fibrille: sono espansioni a guisa di foglia di trifoglio o con altra forma più irregolare (figure 17 e 18). Le espansioni terminali si trovano in intimo rapporto con alcune cellule dell'epitelio, probabilmente con cellule mucose. Di queste speciali terminazioni è ricco l'epitelio di alcune parti dell'apparecchio branchiale, come verrò esponendo in una prossima nota.

BIBLIOGRAFIA

A. Bethe, Die Nervenendigungen in Gaumen und in der Zungen des Frosches. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 44, H. 2, 1895.

A. Foettinger, Recherches sur la structure de l'épidermide des Cyclostomes, *Bullettin de l'Acad. royale des sciences, des lettres et des beaux arts de Belgique*, 2ª Ser., T. XLI. 1876.

S. Freud. Ueber Spinalganglien und Rückenmarch des Petromyzon, *Sitzungsbericte d. Math-Naturwiss. Classe der Kaiserl. Akad. der Wissensch.*, Bd. LXXVIII, III Abth., 1978.

Fusari R., Présentation de préparations microscopiques démontrant les terminaisons nerveuses dans les muscles striés, dans l'épithélium de la cavité buccale de l'Ammocoetes branchialis, *Comptes rendus de l'Association des Anatomistes*, 3me Session, Lyon, 1901.

Id., Contributo allo studio delle terminazioni nervose nei muscoli striati di « Ammocoetes branchialis », *Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. XXIX, 1905.

Kalpelkin, Der histologische Bau der Haut von Petromyzon, Moskou, 1897.

G. Marenghi, Alcune particolarità di struttura e di innervazione della cute dell'« Ammocoetes branchialis », *Memorie del Regio Istituto lombardo di Scienze e Lettere*, Classe di Scienze Mat. e Nat., Vol. XIX, 1903.

R. Monti, Contribution à la connaissance des nerfs du tube digestif des poissons, *Arch. italiennes de Biologie*, T. XXIV, 1895.

L. Pogojeff, Ueber die feinere Structur des Geruchsorganes des Neunaugens. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 31, 1888.

G. Retzius, Die sensiblen Nervenendigungen in der Haut des Petromyzon, *Biologische Unters.*, N. F., Bd. III, 1892.

Id. Ueber die sensiblen Nervendigungen in den Epithelien bei den Wirbelthieren, *Biol. Unters.*, N. F., Bd. IV, 1892.

Id. Zur Frage von Endigungsweise der peripherischen sensiblen Nerven, *Biol. Unters.*, N. F., Bd. VIII.

M. Schultze, Die kolbenförmigen Gebilde in der Haut von Petromyzon und ihr Verhalten im polarisirten Lichte. *Arch. f. Anat. u. Phys.*, 1861.

H. Smidt, Die intraepithelialen freien Nervenendigungen bei Helix und ihre Beziehungen zu Sinneszelle und Drüsen, *Anat. Anzeiger*, Bd. XX. n. 19, 20, 1902.

Vogt et Yung, Traité d'Anatomie comparée pratique, T. II, Paris, 1894.

Spiegazione delle figure.

Fig. 1. — Cellula nervosa bipolare di forma mitrale sul decorso di un fascio di fibre nervose. Prep. cloruro d'oro (Obb. apocr. 8 mm., Oc. comp. 4).

Fig. 2. — Capsula di una cellula di un ganglio spinale con suo prolungamento sulle fibre nervose. Metodo Golgi (Obb. apocr. 4 mm., Oc. comp. 8).

Fig. 3. — Cellula nervosa bipolare in un fascio di fibre nervose sottocutanee. Metodo del cloruro d'oro (Obb. apocr. 8 mm., Oc. comp. 6).

Fig. 4. — Cellula nervosa piriforme bipolare del plesso nervoso sottocutaneo. Metodo del cloruro d'oro (Obb. immers. omog. 1|12, Oc. comp. 4).

Fig. 5. — Cellula nervosa tripolare nel plesso nervoso sottocutaneo Metodo del cloruro d'oro (Obb. apocr. 8 mm., Oc. comp. 6).

Fig. 6. — Plesso nervoso sottocutaneo, estremità cefalica. Metodo Golgi (Obb. apocr. 8 mm., Oc. comp. 4).

Fig. 7. — Sezione di cute dimostrante le terminazioni nervose: *a*, plesso sottocutaneo; *b*, strato del pigmento; *c*, chorion; *d*, epidermide e ramificazioni nervose intraepiteliali. Metodo Golgi (Obb. apocr. 8 mm., Oc. comp. 8).

Fig. 8. — Sezione di cute dimostrante le terminazioni nervose: *a*, chorion; *b*, epidermide con arborizzazione nervosa intraepiteliale. Metodo Golgi (Obb. apocr. 8 mm., Oc. comp. 8).

Fig. 9. — Ramificazione intraepidermica di un filamento nervoso. Labbro. Metodo Golgi (Obb. immers. omog. 1|12, Oc. 8).

Fig. 10. — Ramificazione intraepidermica di due filamenti nervosi. Labbro. Metodo Golgi (Obb. immers. omog. 1|12, Oc. 8).

Fig. 11. — Rapporto dei rami di una fibra nervosa con le cellule granulose dell'epidermide. Metodo Golgi (Obb. apocr. 4 mm., Oc. 8).

Fig. 12. — Sezione di epidermide: *a*, fibra nervosa i cui rami intraepidermici si mettono in rapporto con cellule granulose;

b, fibra nervosa i cui rami intraepidermici si dirigono verso la superficie. Metodo Golgi (Obb. immers. omog. 1|15, Oc. comp. 8).

Fig. 13. — Arborizzazione intraepiteliale di un fascetto nervoso costante di due sole fibre: *a*, epitelio della cavitá boccale verso l'orificio della bocca; *b*, lamina propria della mucosa. Metodo Golgi (Obb. apocr. 8 mm., Oc. comp. 8).

Fig. 14. -- Plesso nervoso di un cirro boccale. Metodo Golgi (Obb. apocr. 8 mm., Oc. comp. 4).

Fig. 15. — Terminazione delle fibre nervose nell'epitelio di un cirro boccale. Metodo Golgi (Obb. apocr. 8 mm., Oc. comp. 8).

Fig. 16. Terminazione delle fibre nervose nell'epitelio della mucosa orale. Metodo Golgi (Obb. apocr. 8 mm., Oc. comp. 8).

Fig. 17-18. — Espansioni terminali di fibre nervose intraepiteliali della mucosa dell'organo linguale. Metodo del Golgi (Obb. immers. omog. 1|12, Oc. comp. 8).

Archivio per le Scienze Mediche - *Vol. XXX.*

Fig. 1



Fig. 2

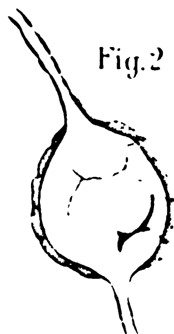


Fig. 3



Fig. 4

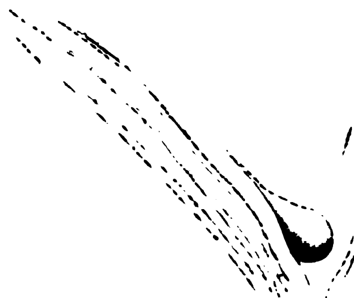


Fig. 5

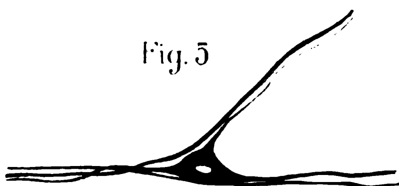


Fig. 6

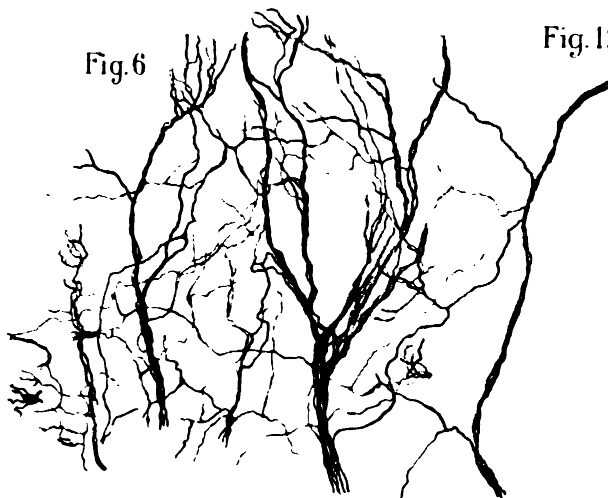
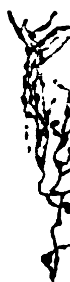


Fig. 12



Fi

Fig. 7

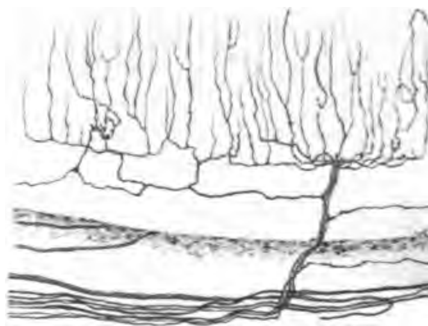


Fig. 8



Lit. Tacch

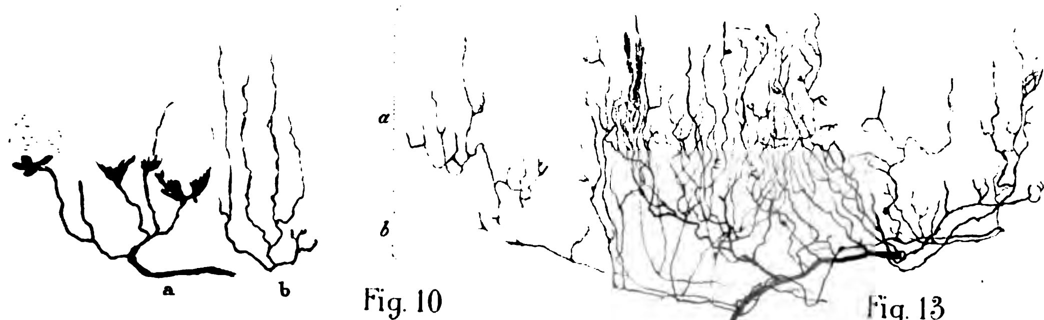


Fig. 10

Fig. 13



i. 9

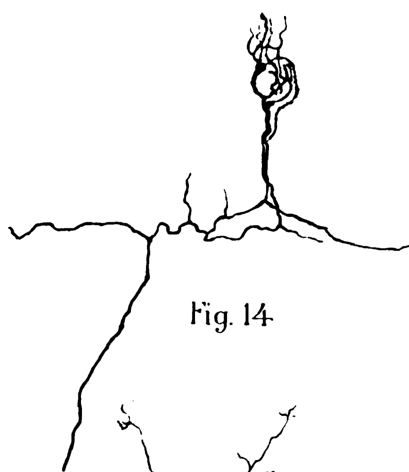


Fig. 14

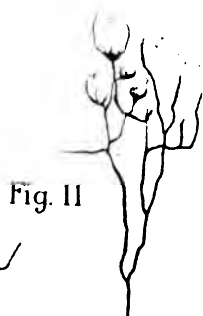


Fig. 11

Fig. 17

d





Fig. 15



Fig. 18

Fig. 16

b

a



panli e Ferrari - Pavia

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXX. N. 32.

Istituto di Patologia Generale dell'Università di Torino
diretto dal Prof. B. Morpurgo

Dottor **E. BIZZOZERO**

SULLE CELLULE CROMATOFORE E DI LANGERHANS NELLA PELLE

(Tav. XXI)

Le cellule cromatofore della pelle, nel campo sia dell'istologia normale che patologica, furono oggetto di ricerca da parte di numerosissimi autori i quali ebbero per iscopo di studiarne la natura, la facoltà di moltiplicarsi per mitosi, la funzione di trasportare nutrimento o di elaborare e trasmettere pigmento nell'epidermide, la sorte, e, finalmente, gli eventuali rapporti che intercedono tra esse ed altri elementi visibili con speciali metodi (cellule di Langerhans).

Per risolvere i varî quesiti essi si valsero della pelle dell'uomo bianco, del nero, del mongolo, della pelle affetta da varî processi patologici, specialmente infiammatori cronici, e di pelle di numerosissimi animali, a partire dai superiori sino ai vertebrati inferiori. I risultati cui pervennero i ricercatori furono molto differenti, ed ancora oggidì, quantunque la questione sia dibattuta da molti anni, gli istologi non sono giunti ad un completo accordo nelle loro vedute.

Io ho creduto conveniente di riprendere l'argomento occupandomi delle varie questioni suesposte, lasciando però completamente da parte quanto si riferisce alla funzione che loro eventualmente spetta nella pigmentazione e nella nutrizione degli elementi dell'epidermide.

Per le mie ricerche mi valsi di numerosi condilomi piani ed acuminati, di un'elefantiasi dello scroto e di un fibroma mollusco, in cui le cellule cromatofore sono in numero ordinariamente notevole e presentano considerevoli dimensioni.

Per ciò che riguarda la natura delle cromatofore interepiteliali, essa fu molto discussa dagli istologi, alcuni dei quali negarono loro la natura cellulare, altri le considerarono cellule epiteliali, altri, infine, cellule connettive. Fra i sostenitori della prima teoria vanno annoverati, Unna, Cohn, Kromayer, Rabl e Adachi.

Unna, in una rassegna sopra questo argomento e nel suo trattato delle malattie della pelle, si espresse contro la natura cellulare degli elementi del pigmento e ritenne che le figure descritte dai precedenti autori come cellule ramificate non siano da attribuirsi ad altro che a serie di granuli di pigmento trasportati dalla corrente linfatica lungo gli spazi interspinosi. L'illusione della presenza di cellule sarebbe più perfetta là dove il pigmento si trova accumulato in notevole quantità. L'autore inoltre ritenne che i nuclei, che si riscontrano evidenti entro le supposte cromatofore, appartengano a cellule epiteliali, contornate da tratti di pigmento. La presenza poi di due o tre nuclei all'interno di tali elementi non contraddirebbe all'ipotesi della natura epiteliale di esse, perchè, come è noto, frequentemente gli elementi epiteliali nei processi infiammatori contengono più di un nucleo.

Cohn confermò poco dopo i risultati di Unna.

Kromayer ritenne che le cromatofore non rappresentino altro che figure date da una modificazione delle cellule epiteliali, consistente in una trasformazione delle fibre protoplasmatiche in granuli di pigmento. Le cromatofore di piccole dimensioni, secondo l'A., sono cellule epiteliali che, per essere congiunte tra di loro per mezzo di tratti fibrillari, acquistano l'aspetto di elementi stellati. Quando invece le cromatofore presentano prolungamenti di considerevole lunghezza, allora il processo di formazione avviene nel seguente modo: la pigmentazione, che segue un sistema di fibre protoplasmatiche, anzichè limitarsi ad una sola cellula, procede dall'una all'altra colpendola non in tutta la sua totalità, ma

solamente nelle fibre tra loro vicine. Ne viene di conseguenza che i presunti prolungamenti delle cromatofore sono composti di un gran numero di piccoli segmenti di pigmento, appartenenti a differenti cellule epiteliali e che essi non si trovano mai *fra* le cellule epiteliali, bensì *dentro* di esse perchè fanno parte del loro corpo. In certi casi poi i tratti di pigmento si riuniscono verso una cellula epiteliale, colpita in tutto il suo volume dal processo di pigmentazione, ed allora si ha l'impressione di trovarsi dinnanzi a una cromatofora a lunghissimi prolungamenti. Nei periodi successivi i granuli di pigmento non mantengono più la disposizione lineare ma si spargono nella cellula epiteliale.

Rabl, nel *Handbuch der Hautkrankheiten* di Mracek, esprime un'opinione analoga a quella manifestata da Unna, che cioè i cosidetti prolungamenti delle cromatofore non siano già espansioni cellulari, ma serie di granuli di pigmento, molto stipati, che provengono da elementi basali del reticolo malpighiano molto pigmentati. L'A. però non divide le vedute di Kromayer riguardo alla trasformazione delle fibrille degli epiteli in granuli di pigmento.

Parimenti Adachi affermò che le cromatofore (le note figure di pigmento stellate ai limiti epiteliali) che si osservano anche nella pelle normale dei bianchi, non sono cellule, bensì figure formate da granuli di pigmento disposti nelle lacune dei succhi, ed attribuì il maggior volume delle cromatofore in alcune parti del corpo in confronto di altre a ciò che in quei territori lo strato più alto del corion è riccamente provvisto di vasi sanguigni e conseguentemente le lacune dei succhi degli strati epidermici profondi sono più spaziose.

L'origine epiteliale delle cellule cromatofore fu sostenuta da Jarisch, Post e Loeb.

Jarisch studiò l'origine del pigmento e delle cellule cromatofore nelle larve di rana e vide che nella pelle di larve della lunghezza di 16-18 mm. cominciano a scorgersi qua e là cellule epiteliali con nucleo vescicoloso e contenenti pigmento, le quali vanno gradatamente aumentando di volume ed emettono prolungamenti. Entro i blocchi di pigmento si formano

dei vacuoli che non di rado lasciano scorgere il nucleo. L'A. quindi concluse che la massima parte dèlle cromatofore originano dall'epitelio.

Post, per studiare la parte presa dagli elementi connettivi ed epiteliali nel processo di pigmentazione, studiò la rigenerazione delle penne del piccione, dei peli di cavia e di gatto, lo sviluppo dei peli del capo di embrioni e concluse che bisogna fare una netta distinzione tra le cellule cromatofore dell'epidermide e quelle che si trovano nel connettivo, perchè le prime, anche per l'aspetto del nucleo, simile a quello delle cellule epiteliali e per la loro facoltà di moltiplicarsi per mitosi, debbono considerarsi cellule epiteliali modificate, le seconde, cellule di natura connettiva.

Loeb, facendo ricerche sulla rigenerazione della pelle pigmentata della cavia, sui trapianti di pelle nera sulla bianca, e di pella bianca su nera nel medesimo animale, vide che le cromatofore non salgono mai dal connettivo nell'epitelio in via di rigenerazione, ma originano nell'epitelio stesso.

Quelli che ritennero le cromatofore dell'epitelio cellule connettive migrate dal derma, si basarono sul fatto che nella pelle, specialmente in condizioni patologiche, si notano cellule connettive, contenenti granuli di pigmento, situate a varia profondità nel derma, sino in prossimità dei vasi sanguigni, altre col loro corpo nel derma ed i prolungamenti spinti tra le cellule epiteliali ed altre infine le quali hanno corpo e prolungamenti fra le cellule epiteliali. In questo senso si espressero Riehl, Leydig, Kölliker, Jager, Kerbert, Aeby, Meyerson, Karg, Halpern, Herxheimer.

Ehrmann, pur ammettendo la natura connettiva della maggioranza delle cellule cromatofore e per dati embriologici e per caratteri morfologici, non ammise che esse migrino dal connettivo nell'epidermide, ma sostenne invece che formino nel connettivo una rete ininterrotta, che parte dai vasi sanguigni e termina in corrispondenza delle cellule dello strato basale del reticolo malpighiano. Attraverso a questa rete il pigmento verrebbe trasmesso dai vasi sanguigni all'epidermide.

In un recente lavoro lo stesso autore, in collaborazione con Oppenheim, fece una minuta critica alle idee espresse da Unna e da Kromayer. Riguardo alla tesi sostenuta da Unna, gli AA. fanno notare che se i prolungamenti delle cromatofore fossero dei precipitati negli spazi intercellulari, dovrebbero, seguendo la forma di quest'ultimi, presentarsi come piastre poligonali, e, fuochettando colla vite micrometrica in sezioni un po' spesse, si dovrebbero vedere frequentemente spostarsi le sezioni ottiche che appaiono come fibre. Contro le vedute di Kromayer poi essi rilevano che le fibre epiteliali decorrono ora perpendicolarmente, ora sopra, ora sotto i prolungamenti dei melanociti, che il corpo di quest'ultimi è privo di qualsiasi struttura fibrillare, che il pigmento in essi non ha disposizione determinata, e che dalle cellule epiteliali contenenti abbondante pigmento si vedono nettamente partire le spine, senza che sia visibile alcun termine di passaggio da esse ai grani di pigmento. Inoltre essi fanno osservare che non di rado accade di imbattersi in cromatofore che, pur essendo in vicinanza dello strato di Malpighi, sono nondimeno assolutamente indipendenti dagli epiteli, e che se il pigmento derivasse dalle fibre epiteliali, i prolungamenti delle cromatofore non dovrebbero apparire come filamenti a sezione rotonda, ma come membrane. Aggiungono ancora qualche osservazione: che cioè i nuclei delle cromatofore si distinguono nettamente da quelli delle cellule epiteliali per la colorazione più intensa e che gli elementi cromatofori appaiono sempre circondati da un spazio formato dall'allontanamento delle cellule epiteliali, il che dà l'impressione che essi si facciano strada entro l'epitelio scostando l'una dall'altra le cellule epiteliali.

Io, per parte mia, mentre ho potuto confermare i fatti sui quali si basano le obbiezioni di Ehrmann ed Oppenheim alle vedute di Unna e di Kromayer, ho aggiunto alcune osservazioni che mi sembrano di una certa importanza e che voglio riferire con qualche particolare.

Esaminando certi condilomi accade non di rado di incontrare, frammezzo a cromatofore interepiteliali cariche di gra-

nuli di pigmento, altre che non ne contengono che piccola quantità, cosicchè appare evidente il protoplasma il quale manca di qualsiasi traccia di fibrillatura. Di queste cellule inoltre ho potuto distinguere il contorno perfettamente liscio e vedere dei prolungamenti che potevano essere seguiti per un tratto assai lungo negli spazi interspinosi dell'epitelio e che spiccavano bene individualizzati per la tinta rosea dell'eosina. In un caso, poi, nel quale mi imbattei in una di queste cellule di cui un prolungamento, diretto verso l'alto, era colpito trasversalmente, ho potuto constatare che esso aveva sezione rotondeggiante.

Questi reperti dimostrano l'esistenza di particolari cellule con prolungamenti tra gli epiteli, ed escludono che tali prolungamenti attraversino di regola i corpi epiteliali e si connettano con le loro fibrille.

Riguardo alla derivazione di queste cellule da epiteli modificati, io non posso confutare direttamente le conclusioni degli autori che la sostennero in base a ricerche embriologiche, perchè non ho ripetuto le loro esperienze, ma credo, in seguito a quanto già dissi ed a quello che dirò qui sotto, che essa non possa essere generalizzata e che non sia applicabile alle cromatofore da me studiate.

Se si esamina attentamente lo strato basale del reticolo malpighiano, si notano più o meno numerose le cellule cromatofore, nettamente distinte, le quali però non lasciano mai scorgere alcun carattere che le faccia ritenere originate dalle cellule dell'epitelio. Come già fece notare Ehrmann nei condilomi piani, mentre le cellule epiteliali mostrano sempre ben evidenti le spine che le mettono in rapporto tra di loro, le cellule cromatofore, al pari dei leucociti, sono circondate in tutta la loro estensione da uno spazio chiaro che le separa dagli elementi epiteliali circostanti. Se quindi si verificasse nei condilomi quanto è stato descritto da Jarisch, Post e Loeb, noi dovremmo trovare degli stadi di passaggio tra una varietà e l'altra di cellule, ossia una graduale scomparsa delle spine, il che invece non si verifica mai. Anche in corrispondenza dello strato basale, dove in prevalenza dovrebbero trovarsi tali forme di passaggio, esistono sempre croma-

tofore ben individualizzate le quali non portano mai in alcun punto del loro contorno traccia di spine.

All'incontro si osservano sempre nelle papille cellule connettive già descritte da altri autori, contenenti in quantità variabile granuli di pigmento, e situate a differente altezza nel derma (figura 1). Tra quelle più prossime al reticolo malpighiano se ne scorgono alcune che emettono prolungamenti tra le cellule epiteliali (fig. 2). Questi quadri sono così evidenti che non si comprende come anche recentemente si sia ricorso a supposizioni così artificiose per ispiegare un fatto che invece nulla ha in sè di sorprendente. D'altronde, non volendo ammettere questa immigrazione dal connettivo, come spiegare la sostituzione delle cromatofore che vanno continuamente distrutte e di certo non sono in pari misura reintegrate dai processi di moltiplicazione per scissione?

In base a queste osservazioni mi ritengo autorizzato ad ammettere che le cromatofore interepiteliali siano di natura connettiva, originate nel derma, e da questo migrate tra gli epiteli. Tale opinione non include alcun giudizio intorno all'eventuale funzione delle cromatofore per la pigmentazione degli strati inferiori dell'epidermide e perciò non mi obbliga ad entrare in una discussione nella quale non potrei portare nuovi diretti argomenti.

Anche il nucleo delle cromatofore fu oggetto di particolari descrizioni le quali riuscirono non poco discordanti.

Meyerson, Ehrmann ed Oppenheim affermarono che esso è più intensamente tingibile che non quello delle cellule epiteliali, e Halpern aggiunse che presenta inoltre delle dimensioni sempre inferiori. Una descrizione completamente differente ne diedero invece Post e Loeb i quali lo dichiararono assai simile a quello delle cellule epiteliali. Il primo di questi AA. poi si valse di questa somiglianza come di un argomento in favore della natura epiteliale delle cromatofore.

Io esaminai numerosi preparati e vidi che i nuclei possono presentarsi coi diversi caratteri descritti dai diversi AA. con prevalenza ora degli uni ora degli altri a seconda del materiale considerato. Così per esempio, nel caso di elefantiasi dello scroto la maggioranza delle cromatofore contenevano

nuclei intensamente colorati, alcuni quasi picnotici e di volume inferiore a quelli delle cellule epiteliali circostanti, altri invece molto simili a quelli di codeste cellule.

In altri condilomi, invece, il rapporto numerico era invertito e la maggioranza, per non dire la totalità, era rappresentata dai nuclei di questa seconda varietà. Questi misuravano μ. 6,5 × 5,5 e corrispondevano alla media grandezza dei nuclei delle cellule dello strato basale dell'epidermide; in qualche caso avevano dimensioni maggiori fino a μ. 10 - 11 × 6 - 7,5.

Presentavano un reticolo cromatico evidente, delicato, ed uno o due nucleoli nettamente colorabili coll'eosina, per lo più di forma sferica, qualche volta allungata, a bastoncino arrotondato alle due estremità.

Ora sorge la questione perchè i nuclei delle cromatofore presentino dei caratteri così differenti. Senza voler escludere qualche alterazione dipendente dalla fissazione, ritengo che debba essere attribuita la principale importanza alle condizioni diverse di nutrizione e di vitalità in cui si trovano le cellule cromatofore nella pelle normale e più ancora in quella affetta da processi patologici. Così, quando questi elementi si trovano in un ambiente favorevole, contengono nuclei grossi, vescicolosi, a reticolo cromatico distinto, quando invece la loro vitalità è diminuita per qualsiasi causa, presentano quelle alterazioni di dimensione e di tingibilità che possono andare sino alla picnosi. Un argomento diretto in favore di questa spiegazione ci viene fornito dal fatto che le cellule cromatofore, quando sono già salite negli strati superiori del reticolo malpighiano e sono quindi prossime ad andare distrutte, hanno un nucleo ordinariamente picnotico.

La facoltà di rigenerazione delle cromatofore fu pure studiata da alcuni autori, sia negli animali superiori che inferiori. I primi che si occuparono della moltiplicazione delle cellule del pigmento negli animali inferiori furono Kodis e Solger, i quali non vi riscontrarono mai figure mitotiche. Per cui Solger concluse che la loro moltiplicazione avviene per semplice strozzamento. Flemming, pel primo, nel peri-

toneo parietale e nella pelle della rana, dimostrò in questi elementi il potere di scindersi per mitosi ed i suoi reperti furono l'anno seguente confermati da Zimmermann.

Più tardi Post e Loeb, nei lavori già citati rispettivamente sulla rigenerazione delle penne di piccione e della pelle della cavia, descrissero figure di cariocinesi nelle cromatofore. Quest'ultimo A. poi aggiunse qualche particolarità sul processo di scissione: rilevò che intorno ai cromosomi esiste uno spazio chiaro, privo di pigmento e che il più delle volte le cellule ritirano i loro prolungamenti.

Io pure ho potuto constatare in condilomi piani ed acuminati non molto di rado la presenza di cromatofore in mitosi, le quali sono sempre situate negli strati più bassi del reticolo malpighiano. Anche qui ho visto che esiste sempre la zona chiara attorno al nucleo in via di scissione, analogamente a quanto descrisse Loeb, e che la cellula assume una forma globosa, separandosi ancora più nettamente dalle cellule epiteliali circostanti. Quest' ultima particolarità la si riscontra più evidentemente nella fase di diaster, mentre in quella di monoaster i prolungamenti sono poco o nulla modificati. Ciò mi fa ritenere che la cellula ritiri i suoi prolungamenti non sin dal principio del processo cariocinetico, ma solo negli stadî avanzati di esso. Non potrei dire con sicurezza che alla scissione del nucleo segua anche quella del protoplasma, perchè non mi è mai stato dato di vedere due cellule figlie unite tra di loro da un sottile ponte protoplasmatico, però credo probabile che il processo di cariocinesi abbia il suo naturale esito perchè il protoplasma delle cellule allo stadio di diaster presentava già un' evidente strozzatura equatoriale ed i cromosomi si mantenevano nettamente distinti (fig. 5).

Una particolarità la quale, per quanto mi consta non fu ancora notata da altri ricercatori, riguarda la scissione diretta del nucleo delle cromatofore.

Io ho seguìto le fasi corrispondenti di tale processo dalla insenatura del nucleo sino alla completa divisione in due nuclei figli; non ho però mai osservato alcuna figura che mi lasci supporre che alla scissione del nucleo segua quella del

protoplasma e ritengo che questa per lo più manchi perchè si riscontrano talora cromatofore con due nuclei, ognuno dei quali ha i medesimi caratteri delle cromatofore mononucleate. Credo che questo mio reperto corrisponda a quello di Unna, il quale però, conformemente all' ordine delle sue idee, attribuì i due nuclei ad elementi epiteliali.

Le cellule cromatofore, originate nel derma, migrano negli strati epidermici dove compiono il ciclo della loro esistenza. Le modificazioni del protoplasma e del nucleo, come indizi dello svolgimento di questo ciclo, furono studiate da vari autori allo scopo di stabilire la sorte delle cromatofore nello spessore dell' epidermide.

Riehl mise innanzi la possibilità che le cellule epiteliali, insieme al pigmento, fagocitino anche il protoplasma delle cromatofore, poichè nel pelo non gli fu mai dato di trovare, frammezzo alle vecchie cellule della corticale, nè cellule cromatofore decolorate nè i loro residui.

Aeby osservò che man mano che le cellule del pigmento procedono in alto negli strati dell'epitelio, impallidiscono, i loro contorni divengono sempre meno netti, ed il reticolo formato dai prolungamenti anastomizzati tra loro si riduce in piccoli frammenti che si addossano alle cellule epiteliali e vengono da queste incorporati.

Halpern parimenti notò che le cellule cromatofore nel loro movimento di ascensione perdono i loro prolungamenti, si riducono in frammenti, diminuiscono di volume, acquistano contorni irregolari per l'accumularsi in grossi granuli del pigmento, sinchè scompaiono affatto. Egli ammise pertanto due possibilità: o che il corpo cellulare vada distrutto ed il pigmento, resosi libero, venga assunto dalle cellule epiteliali, oppure che i pezzi stessi della cellula cromatofora vengano da queste fagocitati insieme al pigmento che contengono.

Post scrisse che i globi pigmentati diminuiscono sempre più di volume, perdono i loro prolungamenti e finalmente si riducono a piccoli rudimenti che sovente mostrano un nucleo intensamente colorato.

Io, per parte mia, ho potuto seguire la disgregazione delle cellule cromatofore e lo spezzettamento dei prolungamenti, ed ho ancora rilevato le alterazioni di struttura del nucleo che accompagnano questo processo e che consistono essenzialmente nella picnosi. Debbo però osservare che le alterazioni del nucleo non sempre vanno di pari passo con quelle della cellula, ed infatti qualche volta mi accadde di vedere l'elemento già ridotto ad un piccolo accumulo di pigmento ed il nucleo ancora poco alterato, mentre altre volte questo era già fortemente picnotico in cellule che non presentavano ancora segni molto accentuati di disgregazione.

Qui mi preme esporre un reperto che è di una certa importanza. Qualche volta ho osservato che, mentre nello strato basale del reticolo malpighiano esisteva una serie di cromatofore cariche di pigmento, nel 3°-4° strato si trovavano cellule analoghe, a protoplasma tenue, tingibile coll' eosina, fornito di uno o più prolungamenti, con pochi granuli grossi di pigmento e nucleo ancora discretamente conservato (fig. 2, c).

Cosa rappresentano questi elementi? Si potrebbe pensare che siano cromatofore, scarsamente pigmentate sin dal principio, le quali si sono spostate in alto nell'epitelio, di conserva cogli elementi epiteliali o per movimento proprio. Ma non credo di poter accettare questa spiegazione, perchè, come ho già riferito, le cromatofore dello strato basale di Malpighi nei punti corrispondenti erano molto pigmentate. Ritengo invece probabile che gli elementi poco pigmentati degli strati alti dell'epidermide corrispondano a cromatofore che lungo il loro viaggio hanno deposto la massima parte del pigmento. In favore di questa supposizione parla il fatto che al numero relativamente grande di cromatofore negli strati profondi dell'epidermide corrisponde un numero esiguo di elementi pigmentati in via di disfacimento per frammentazione, mentre sembra che la deficienza di questi sia presso a poco compensata dall' abbondanza di elementi non frammentati, poveri di pigmento. Di questi ultimi poi non si trova più traccia negli strati prossimi al granuloso, ciò che significa che essi erano assai prossimi alla distruzione.

Non è improbabile che gli elementi che ho descritto siano stati già veduti dall'Halpern il quale, nel lavoro citato, accenna incidentalmente a cellule prive di pigmento, con nucleo fortemente tingibile, fornite di prolungamenti, la cui forma, talora irregolare, ricorda le cellule pigmentate nello spessore dell' epidermide. Egli però non si esprime in alcun modo sulla probabile natura di questi elementi, e non posso escludere che la sua osservazione si riferisca anche a leucociti, i quali nell'epidermide possono spesso assumere dimensioni notevoli ed emettere lunghi prolungamenti, così da acquistare un aspetto molto simile alle cellule in questione.

***

Le cellule cromatofore furono da alcuni autori messe in rapporto con quei particolari elementi che, dal nome di colui che pel primo le studiò a fondo, vennero chiamati cellule di Langerhans.

È noto che se si tratta della pelle sia normale che affetta da processi infiammatori col metodo del cloruro d' oro, di Golgi e fotografico di Cajal, si mettono in evidenza cellule voluminose, situate di prevalenza nello strato basale dell'epitelio, provviste di prolungamenti, talora lunghissimi, che si spingono in tutte le direzioni, ma specialmente verso lo strato corneo, e presentano spesso lungo il loro decorso delle varicosità ed alla loro estremità un rigonfiamento a bottone.

Sopra tali elementi furono emesse le ipotesi più disparate, e così alcuni AA. li ritennero semplicemente precipitati dei reagenti in seno ai tessuti, od impregnazioni metalliche non specifiche, altri li interpretarono come cellule epiteliali modificate, altri li descrissero come cellule di natura nervosa od almeno in rapporto con nervi, altri come cellule migranti, altri infine come cellule pigmentate o non pigmentate immigrate dal connettivo nell'epidermide.

Secondo Unna, le figure descritte dal Langerhans sarebbero date dalla fusione in un tutto di nervi dell' epitelio, di canalicoli linfatici, di cellule migranti impregnate col cloruro d'oro.

Rocchi affermò che le cosidette cellule di Langerhans, ottenute col metodo di Golgi, non sono altro che precipitati di albuminato d'argento sulla superficie dei diversi tessuti e dentro ai canalicoli plasmatici. A dimostrazione di questo suo asserto egli eseguì la seguente esperienza: fece degli strisci su un coprioggetti di materiale albuminoide, che trattò col bicromato di potassa e nitrato d'argento, e vide che in esso si depositavano finissimi granuli nerastri di albuminato d'argento che presentavano un decorso lineare. Parecchie di queste striscie talora confluivano in una massa compatta, cosicchè si aveva l'illusione di cellule di Langerhans con prolungamenti.

Heller, in una seduta della Società di dermatologia di Berlino del 1905, espresse l'opinione che, se una parte delle figure nere che si ottengono col metodo di Golgi forse corrispondono a fibre amieliniche, certamente la maggior parte sono date da precipitati di sali, oppure rappresentano capillari, vasi linfatici ecc.

Anche Pinkus, valendosi del metodo di Golgi, escluse la presenza di fibre nervose nei condilomi acuminati, e disse che le figure nere osservate nei preparati di Heller sono precipitati d'argento.

Un'opinione non molto differente fu espressa da Kromayer e da Rabl.

Kromayer ritenne che il corpo delle cellule di Langerhans sia costituito da una cellula epiteliale e che i prolungamenti siano prodotti artificiali dati dalla riduzione dei sali di metallo nell'epidermide. Secondo l'A., la riduzione del nitrato d'argento col metodo di Golgi ha luogo nella zona limite della cellula, cosicchè, negli strati epiteliali superiori hanno origine figure ramificate, negli strati inferiori assai irregolari.

Analogamente Rabl ammise che col metodo del cloruro d'oro alcune cellule formino il corpo delle cellule di Langerhans e che i prolungamenti di quest'ultime siano simulati dalla riduzione del metallo negli stretti spazi intercellulari.

Arnstein, Ranvier, Rosenberg sostennero invece che le cellule di Langerhans non sono altro che cellule migranti.

Arnstein si basò sopra questo esperimento. Rasò un orecchio di coniglio prima di ucciderlo, l'altro dopo la morte, ed osservò che i corpi di Langerhans nel primo erano molto frequenti nell' epidermide, nel connettivo, intorno e dentro ai vasi sanguigni, mentre nel secondo essi erano in scarso numero. Egli quindi interpretò i corpi di Langerhans come leucociti migrati dai vasi sanguigni sino nell' epidermide, in seguito all'irritazione prodotta dalla rasatura.

Ranvier analogamente concluse per l'identità tra le cellule migranti e le cellule di Langerhans, pel fatto che queste ultime sono molto cresciute di numero nella pelle soggetta ad irritazioni.

Rosenberg nella lingua osservò tutti gli stadi di migrazione delle cellule di Langerhans dal connettivo nell' epitelio: infatti ne vide alcune intorno ai vasi sanguigni, altre al limite tra il connettivo e la mucosa, nell'atto di penetrare nell' epitelio, ed altre infine situate in totalità nell' epitelio. Dedusse quindi che le cellule di Langerhans altro non sono che cellule migranti.

Così pure Vignolo-Lutati recentemente affermò che le cellule di Langerhans sono cellule migranti di origine ematogena, che, attraversata la membrana basale, migrano negli spazi intercellulari dell'epidermide.

Fautori della teoria nervosa furono Langerhans, Reisner, Vollmer e Leontowitchs.

Langerhans, che descrisse tali cellule nella pelle dell'uomo trattata col cloruro d'oro, le ritenne di natura nervosa anzitutto pel fatto che non contengono mai pigmento, anche quando le cellule epiteliali ne sono ricche, in secondo luogo perchè la reazione di tali cellule all'oro è ordinariamente più intensa che non quella degli elementi connettivi, in terzo luogo per la loro forma, la loro quantità, per la direzione e pel modo di terminazione dei prolungamenti periferici.

Reisner trovò col metodo di Golgi che i condilomi acuminati sono ricchissimi di nervi, di cui la maggior parte giacciono nello strato di Malpighi, solo pochi nelle papille. Avviandosi verso la rete di Malpighi, le fibre nervose si dividono dicotomicamente, e ancor più si dividono una volta

penetrati entro lo strato di Malpighi, dove formano un fitto r ticolo. Tali fibre lungo il loro decorso nell'epitelio appaiono varicose e, specialmente in vicinanza delle papille, presentano sempre dei rigonfiamenti ora sferici, ora elissoidali, ora fusati, ora irregolari, contenenti un nucleo. Gli ultimi prolungamenti si possono seguire sino in vicinanza dello strato corneo ove terminano in due modi: o con un rigonfiamento terminale, o cessano di essere visibili perchè si fanno sempre più sottili, o si spezzettano in tante piccole goccioline disposte in serie.

Vollmer, col metodo di Golgi, descrisse nei condilomi acuminati le cellule di Langerhans come cellule scure, assai simili alle cellule ganglionari del cervello, da cui partono in tutte le direzioni prolungamenti spesso terminanti a bottone e che per la loro finezza, per l'aspetto varicoso e per l'impregnazione, sono perfettamente simili alle fibre nervose. In sezioni trasversali di papille tali cellule appaiono talora disposte a cerchio intorno ad esse. Frammezzo giacciono spesso cellule del pigmento, assai simili per forma alle cellule di Langerhans, ma da cui differiscono per l' aspetto granuloso. Sebbene solo in qualche caso l'A. abbia sorpreso il passaggio di fibre nervose varicose in cellule di Langerhans, trasse tuttavia la conclusione generale che queste sono apparati nervosi terminali.

Leontowitsch recentemente ribadì questa teoria in un lavoro sopra le terminazioni nervose nella pelle. A conforto delle sue vedute egli addusse i seguenti fatti: 1° che le cellule di Langerhans si colorano con quei metodi che mettono in evidenza i nervi (cloruro d'oro, Golgi, bleu di metilene), 2° che i nuclei di tali cellule si colorano debolmente e la piccola quantità di cromatina contenuta nei nuclei è caratteristica per molte forme di tessuto nervoso, 3° che al limite tra lo strato granuloso e il corneo esistono cellule simili a quelle di Langerhans, di aspetto omogeneo, con prolungamenti a varicosità grossolane, con granuli più angolosi, che egli interpretò come cellule di Langerhans in via di distruzione. Quest'ultimo reperto costituirebbe, secondo l'Autore, un argomento in favore della natura nervosa di esse,

perchè, se tali forme degenerate fossero cellule migranti, queste avrebbero dovuto retrarre o perdere i loro prolungamenti. Quantunque i preparati dimostranti un' unione delle cellule di Langerhans coi nervi sottoepiteliali, a confessione dell' Autore medesimo, lasciassero a desiderare, Leontowitsch concluse che quelle rappresentino terminazioni intraepiteliali del secondo tipo dei nervi di Remak.

I rapporti delle cellule di Langerhans colle cromatofore furono intravisti da Paladino, il quale però non ne provò l'identità.

Merkel, confrontando la pelle del grugno di maiale pigmentata con quella non pigmentata, trattata, la prima con acido osmico che rende neri i granuli di pigmento, e la seconda col cloruro d'oro, trovò che le cellule pigmentate corrispondevano perfettamente per il loro aspetto a cellule che si erano fortemente impregnate col sale d'oro e che si presentavano come cellule di Langerhans. Egli desunse da queste osservazioni che esistono elementi corrispondenti alle cromatofore ma privi di pigmento (Pigmentzellen pigmentfrei) e che questi elementi sono appunto le cellule di Langerhans.

Un'opinione analoga alla suesposta fu espressa da Kölliker e Karg.

Herxheimer, prendendo come materiale di studio un pemfigo vegetante, constatò pure la presenza di cellule di Langerhans che egli interpretò come cellule cromatofore pigmentate, migrate dal connettivo nell'epidermide.

Ramazzotti, senza esprimersi decisamente, ritenne le cellule di Langerhans di natura connettiva.

Nel corso di questo mio studio ho potuto raccogliere alcuni argomenti per la critica delle varie teorie emesse intorno alle cellule di Langerhans e farmi un concetto riguardo alla loro natura.

Come si è visto dall'esposizione della letteratura, i sostenitori della prima e seconda teoria ritengono che le cellule di Langerhans o totalmente od in parte sono date dalla riduzione dei sali d'oro e d'argento negli spazi intercellulari. A queste teorie si possono opporre considerazioni e fatti per

i quali esse ne escono fortemente scosse. Innanzitutto, se le cose stessero proprio nei termini esposti dal Rocchi, dal momento che l'albumina circola uniformemente negli spazi intercellulari, noi dovremmo osservare la formazione dell'albuminato d'argento, che, al dire dell'A., è costante, in tutti o quasi tutti gli spazi interspinosi e non solamente in un numero relativamente piccolo di essi. D'altronde, come si può spiegare come casuale, secondo dicono Unna, Rabl e Kromayer, una reazione che invece si verifica seguendo delle norme quasi fisse, valga ad esempio il rigonfiamento a bottone assai frequente all'estremità delle ramificazioni partenti dalle cellule? Ed ancora si può a questo caso applicare l'osservazione fatta da Ehrmann ed Oppenheim a proposito del cromatofore, che, essendo gli spazî intercellulari di forma lamellare, l'albumina in essi coagulata ed impregnata d'argento, dovrebbe parimenti presentarsi in forma lamellare, e non cilindrica, come costantemente si verifica. A questa considerazione poi posso aggiungere il risultato di un'esperienza che mi sembra decisiva contro l'ipotesi della precipitazione casuale dei metalli. Ho allestito preparati secondo il metodo di Cajal e li ho montati in acqua e, col forte ingrandimento, ho cercato alcuni elementi che presentassero l'aspetto caratteristico delle cellule di Langerhans; quindi, senza perdere di vista questi elementi, ho fatto passare sotto il coprioggetti una soluzione di permanganato di potassa ed acido solforico ed ho veduto che, sotto l'azione del reagente essi si scoloravano sempre più sino a diventare perfettamente chiari e trasparenti, ma che mantenevano nondimeno i loro contorni e manifestavano la presenza di un nucleo.

Le esperienze che indussero Arnstein, Ranvier e Rosenberg ad ammettere un'identità tra le cellule di Langerhans e le comuni cellule migranti, quantunque condotte con rigoroso metodo scientifico, possono avere una differente interpretazione da quella data dai suddetti autori. Infatti, non si può sostenere a priori che le cellule di Langerhans siano le comuni cellule migranti pel solo fatto che hanno la facoltà di spostarsi nel connettivo e da queste nell'epitelio perchè, come ho già fatto notare addietro, tale capacità pos

seggono pure le cellule connettive pigmentate. Parlano poi contro quest'identità la sproporzione di volume, già messa in rilievo da Vollmer, Ehrmann ed Oppenheim, tra le due varietà di elementi: infatti le cellule di Langerhans raggiungono sovente dimensioni incomparabilmente superiori alle comuni cellule migranti. Infine, nemmeno l'affermazione di Ranvier che il nucleo delle cellule di Langerhans ha gli stessi caratteri di quello delle cellule linfoidi mi è risultata conforme ai fatti, perchè, decolorando con una soluzione di permanganato di potassa ed acido solforico tali elementi ottenuti col metodo fotografico di Cajal e colorando in seguito colla safranina con uno speciale procedimento, ho messo in evidenza un nucleo vescicoloso, a reticolo cromatico distinto, per nulla simile a quello delle cellule migranti.

Per questo ritengo che non si possa ammettere che le cellule di Langerhans siano da identificare colle cellule migranti.

Riguardo alla teoria nervosa, osserverò che già gli argomenti addotti da Langerhans in favore di questa teoria non mi sembrano probativi. Il rapporto delle cellule con fibre nervose, che sarebbe di grande importanza, fu veduto, ed in modo non sicuro, solo qualche volta dal Langerhans, da Vollmer, fu constato da Ribbert, ma negato da Eberth, Podkopaëw, Rosenberg, Cutore e Herxheimer.

L'idea di Reisner che si tratti di espansioni ramificate di fibre nervose, mi pare del tutto insostenibile, considerando che nei preparati allestiti col metodo fotografico di Cajal non si vede mai il benchè minimo accenno di neurofibrille negli elementi che si tingono in nero. Questa stessa obbiezione può valere ad invalidare l'ipotesi di Vollmer.

Per quanto riguarda le conclusioni di Leontowitsch, mi sembra che esse siano fondate su basi assai poco solide. Innanzitutto non si può dare molto peso al comportamento delle cellule di Langerhans di fronte a certi reagenti comuni alle fibre nervose perchè è noto che anche gli elementi connettivi (Fusari, Sala), le fibre elastiche e talora anche le fibre connettive si impregnano col metodo di Golgi in modo perfettamente identico alle fibre nervose. Un criterio pure

assai poco attendibile è quello addotto dal Leontowitsch riguardo al nucleo delle cellule di Langerhans, che, al pari degli elementi nervosi, sarebbe povero di cromatina, perchè, come ho già notato addietro, esso invece ha una struttura assai simile a quella delle cellule connettive del derma sottostante.

Rimangono a prendere in considerazione a tale riguardo le cellule cromatofore.

Il rapporto tra le due specie di elementi risulta abbastanza evidente dai caratteri comuni ad ambedue: dalla situazione prevalentemente in corrispondenza della membrana basale, dal numero corrispondente con cui compaiono nella pelle nelle varie condizioni, dalla loro forma ramificata, dalla grossezza dei prolungamenti, i quali frequentemente terminano con un rigonfiamento. Tale rapporto, intravisto da vari Autori, fu meglio assodato, come ho già riferito, da Merkel, il quale non esitò a dichiarare che le cellule di Langerhans sono cellule cromatofore prive di pigmento.

Io ho eseguito alcune ricerche che mi sembra utile riferire, perchè confermano i risultati di Merkel e ne estendono la portata.

Come ho già accennato in una nota precedente, la soluzione di nitrato d'argento ha la facoltà, oltrechè di annerire i granuli di pigmento, il che era già stato visto da altri, anche quello di mettere in evidenza negli elementi dei granuli che per forma e disposizione sono identici a quelli di pigmento e che quindi hanno con tutta verosimiglianza con essi stretto rapporto, ma non sono visibili coi comuni metodi.

Innanzi tutto cominciai a far passare una corrente di soluzione al 2 °|₀ di nitrato d'argento sopra cromatofore fortemente pigmentate e vidi che già dopo questo procedimento avveniva un annerimento quasi diffuso di tutto il corpo cellulare, che i prolungamenti divenivano molto più evidenti e si manifestavano varicosi e terminanti con piccole clave o bottoni.

Alcune volte negli strati più superficiali si scoprivano spezzettamenti dei prolungamenti, perfettamente analoghi a quelli

figurati da Reisner ed interpretati come terminazioni di fibre nervose nell'epidermide.

Poichè tali quadri si presentavano già quasi identici a quelli delle cellule di Langerhans, io mi sono chiesto se, applicando ad elementi cromatofori il metodo di Golgi, il ravvicinamento tra cromatofore e cosidette cellule di Langerhans non sarebbe riuscito più ovvio. Divisi quindi col rasoio un condiloma acuminato in due parti: una la trattai col metodo di Golgi e l'altra la indurii negli alcool progressivi. Sezionai quindi i pezzi parallelamente alle superficie di taglio che si corrispondevano, e raccolsi e montai di ciascun pezzo le prime fette ottenute. Queste mi rappresentavano parti vicinissime che si prestavano al confronto degli elementi messi in evidenza col metodo di Golgi con quelli non tinti o colorati coi comuni metodi. Alcune delle sezioni del pezzo fissato in alcool ho, sotto il vetrino, trattato col nitrato d'argento, onde riprodurre quei quadri dei quali ho poco prima parlato.

Orbene, nei preparati del pezzo fissato con l'alcool, non altrimenti trattati, si vedevano non poche cromatofore, per lo più situate lungo la membrana basale; facendo agire su queste sezioni il nitrato d'argento, le cromatofore, prima riconoscibili, diventavano fittamente gremite di grani neri, e alcuni elementi, poverissimi o privi di pigmento, si presentavano più o meno ricchi di granelli neri. Nei preparati alla Golgi poi, apparivano uniformemente nere, con lunghi, numerosi, ramificati prolungamenti delle cellule, che per forma e situazione, erano del tutto identiche a quelle del preparato al nitrato d'argento ed agli elementi fortemente pigmentati dei preparati non impregnati col metallo. Riesce da questi confronti evidentissima la corrispondenza di quegli elementi che, dopo trattamento alla Golgi, si presentano come cellule di Langerhans, con gli elementi che risaltano dopo in trattamento col solo nitrato d'argento, e che, come già dissi, si riconnettono alle cromatofore ed agli elementi simili non pigmentati. (Pigmentzellen pigmentfrei) (fig. 3, 4).

Riassumendo adunque i risultati delle mie ricerche mi sembra si possa concludere:

1) che le cellule cromatofore interepiteliali sono cellule connettive contenenti pigmento, immigrate dalla cute;

2) che la struttura del loro nucleo varia a seconda delle condizioni di nutrizione in cui si trova la cellula;

3) che il nucleo nei processi inflammatori può moltiplicarsi per scissione diretta, senza che questa sia seguita dalla divisione del protoplasma, ed anche per scissione indiretta alla quale probabilmente segue la divisione del protoplasma;

4) che la cellula cromatofora, spostandosi in alto verso la superficie libera della pelle e della mucosa, può avere due esiti: o, come descrissero altri Autori, essa si frammenta in minuti detriti ed il pigmento si spande negli spazi interepiteliali, oppure essa cede il pigmento, mantenendo più o meno inalterato il corpo ed i rapporti di questo coi suoi prolungamenti, e solo più tardi va gradatamente distrutta.

5) nella costituzione del gruppo delle cellule di Langerhans si debbono annoverare le cellule cromatofore pigmentate, le cellule cosidette cromatofore prive di pigmento (Pigmentzellen pigmentfrei) e le cellule cromatofore con granuli non visibili coi comuni metodi, ma rilevabili col nitrato d'argento, e sono da escludere le cellule epiteliali, le cellule migranti, le cellule nervose e le terminazioni nervose.

LETTERATURA

Unna, *Monatsh. f. Prakt. Derm.*, 1889, I.
Cohn, *Monatsh. f. Prakt. Derm.*, 1891.
Kromayer, *Arch. f. Mikr. Anat.*, Bd. 42; *Dermatol. Zeitschr.* 1897, Bd. 4.
Adachi, *Zeitschr. Morphol. u. Anthropol.*, B. 6.
Jarisch, *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1891.
Post, *Virch. Arch.*, 1894.
Loeb, *Arch. f. Entwickelungsmechanik der. Organ.*, Bd. VI, 1898, *Amer. Jour. Anat.*, Vol. 3.
Riehl, *Vierteljahr. f. Dermat.*, 1884; *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1884; *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1886.
Leydig, *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1873, Bd. 9.
Kölliker, *Anat. Anzeiger*, 1887; *Zetschr. f. wissensch. Zool.*, Bd. 45, 1887.
Jager, *Virch. Arch.*, 1885, Bd. 101.
Kerbert, *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1877.
Aeby, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1885.
Meyerson, *Virch. Arch.*, 1889.
Karg, *Arch. f. Anat. u. Phys.*, 1888.
Halpern, *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1891.
Herxheimer, *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1896.
Ehrmann, *Allg. wien. med. Ztg.*, 1884; *Vierteljahr. f. Dermat.*, 1885-6; *Intern. med. Congress. zu Berlin*, 1890.
Ehrmann u. Oppenheim, *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1903.
Kodis, *Arch. f. Anat. u. Phys.*, *Phys. Abth.*, 1889.
Solger, *Zool. Anzeiger*, 1890.
Flemming, *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 35.
Zimmermann, *Arch. f. mikr. Anat.*, 1890, Bd. 36.
Rocchi, *Giornale it. malatt. ven. e pelle*, 1896.
Heller, *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1905.
Pinkus, *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1905.
Vromayer, *Dermatol. Zeitschr.*, 5 B.
Arnstein, *Wiener akad. Sitzungsber.* 1876, Bd. 74.
Ranvier, *Traité technique d'Histologie*, 1889, pp. 692-3.
Rosenberg, *Wiener akad. Sitzungsber.* 1886.
Kignolo-Lutati, *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1906.
Langerhans, *Virch. Arch.*, 1868, Bd. 44.

Fig. 1



Fig. 2



Fig. 4



Fig. 3



Fig. 5



Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia

Reisner, *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1894.
Vollmer, *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1895.
Leontowitsch, *Internat. Monatschr.*, Bd. 18.
Merkel, *Arch. f. mikr. Anat.*, 1875.
Kölliker, *Handb. d. Gewebeleh. d. Mensch.*
Ramazzotti, *Giorn. it. mal. ven. e pelle*, 1902.
Eberth, *Arch. f. mikr. Anat.*, 1870.
Podkopaëw, *Arch. f. mikr. Anat.*, 1869.
Cutore, *Arch. ital. Anat. Embriol.*, Vol. 2.

Spiegazione delle figure.

Fig. 1ª rappresenta una sezione di fibroma mollusco.
Le figure 2ª 3ª 4ª 5ª rappresentano sezioni di condilomi acuminati.
I contorni delle figure vennero tracciati col sussidio della camera lucida.

Fig. I — *a* cellula cromatofora situata nel connettivo in prossimità dell'epitelio, *b* cellula cromatofora col corpo e prolungamenti situati in parte nel connettivo, in parte nell'epitelio.
c cellula cromatofora situata con corpo e prolungamenti nell'epitelio (Alcool. Ematossilina ed eosina, nitrato d'argento. Oc. 4; Obb. immersione 1/15.

Fig. II — *a* papilla.
b b cellule cromatofore, ricche di pigmento, nell'epitelio.
c cellula con prolungamenti e pochi granuli di pigmento negli strati più alti del reticolo malpighiano.
(Alcool. Ematossilina ed eosina, nitrato d'argento (Oc. 4; Obb. immersione 1/15).

Fig. III — Papilla sezionata trasversalmente e circondata da cellule di Langerhans (Metodo di Golgi, Oc. 4; Obb. 6).

Fig. IV — Papilla sezionata trasversalmente e circondata da cellule cromatofore (Alcool. Nitrato d'argento, Oc. 4; Obb. 6).

Fig. V — Cellula cromatofora in stadio di diaster. (Alcool. Ematossilina, Eosina, Nitrato d'argento).

B. Morpurgo. R. Fusari, *Direttori responsabili.*

Ciriè — Stabilimento Tipografico G. Capella — Ciriè

41e
917+